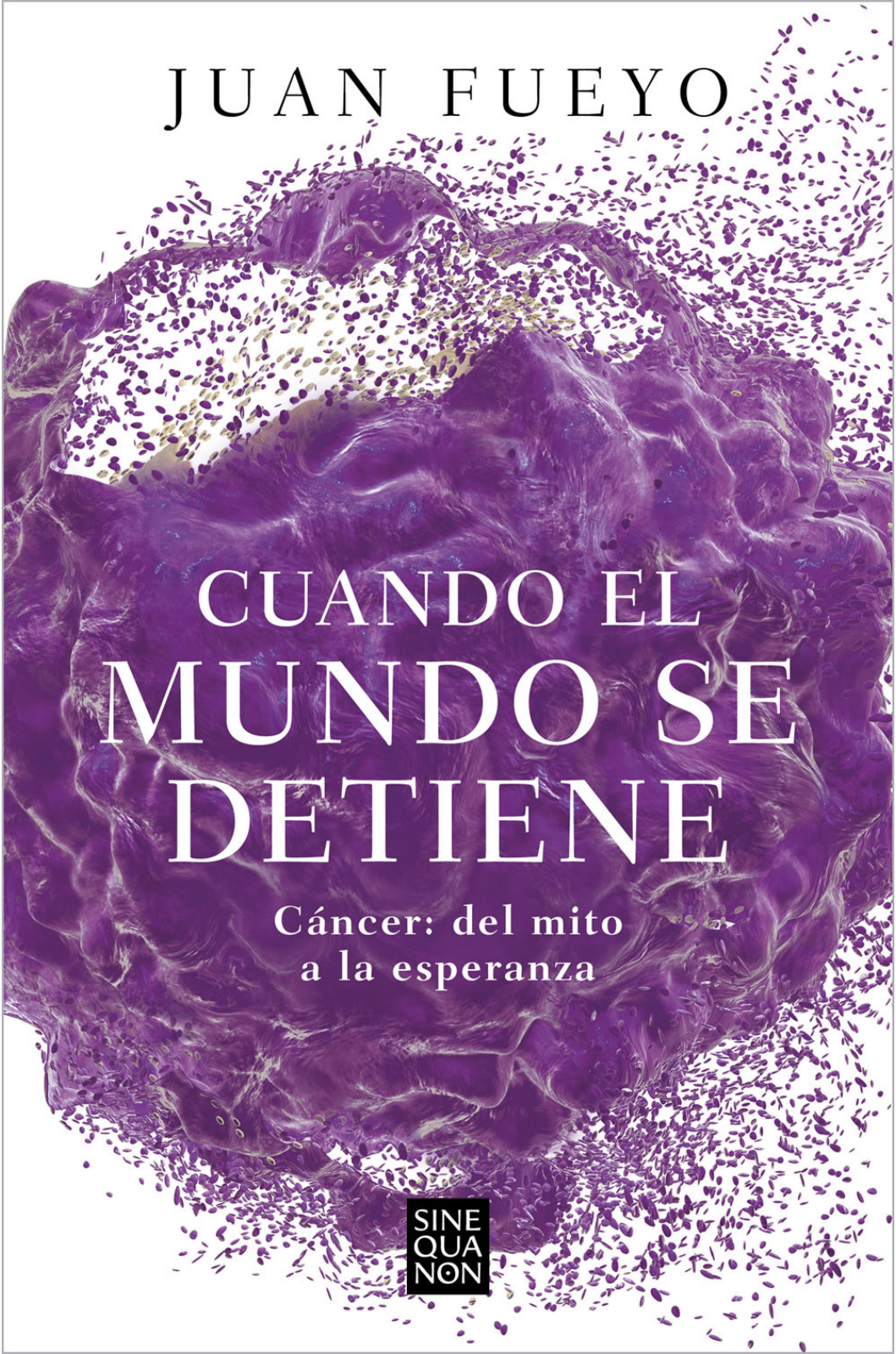
JUAN FUEYO



CUANDO EL MUNDO SE DETIENE

Cáncer: del mito a la esperanza

SINE QUA NON

Juan
Fueyo

Cuando el mundo se detiene

Cáncer: del mito a la esperanza

SINE QUA NON

A las mujeres con cáncer de mama

Se calcula que [en el año 2020] en todo el mundo se produjeron veinte millones de nuevos casos de cáncer y diez millones de muertes por esta causa. La incidencia del cáncer aumentará aproximadamente un 60 por ciento en las próximas dos décadas, lo que supondrá una mayor presión para los sistemas sanitarios, las personas y las comunidades. La incidencia mundial prevista llegará a los treinta millones de nuevos casos de cáncer en 2040, y los mayores incrementos se producirán en los países con ingresos medios y bajos.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD Y LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Este objetivo a largo plazo —la prevención de precisión— puede acabar con el cáncer tal y como lo conocemos al prevenir el sufrimiento y la muerte de las personas en riesgo y ayudar a evitar pruebas y tratamientos innecesarios a las que no lo están.

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER DE ESTADOS UNIDOS

La enfermedad nunca es neutral. El tratamiento siempre es ideológico. La mortalidad nunca es apolítica.

ANNE BOYER

AGRADECIMIENTOS

Cande y nuestros tres hijos me permiten seguir jugando en esa esquina de la vida donde uno se sienta a escribir. Invirtiendo a Machado: les debo cuanto escribo. Ellos aceptaron el título y discutieron los posibles subtítulos. Marga Gómez Manzano y Candelaria Gómez Manzano han editado los mejores capítulos. Silvia Bastos sigue pensando que después de los fracasos llegará el éxito, y yo agradezco la confianza, sobre todo en las horas bajas. Yolanda Cespedosa no se cansó de remar en la barca cuando faltaba viento para hinchar las velas. He leído a muchos autoras y autores que escribieron y escriben sobre cáncer; este libro no habría sido posible sin los suyos. Debo demasiado a Susan Sontag, Joan Didion y Anne Boyer para poder agradecérselo en este espacio tan reducido. Baste decir que me han hecho entender mejor la enfermedad, el luto, la esperanza y la muerte.

NOTA DEL AUTOR

Decía en *Viral*: «Un libro es un río». El caudal de este libro también se complementa con algunas notas a pie de página, que siguen siendo una de mis debilidades de lector. Los rápidos y los remansos del texto fluyen sin ellas, y los capítulos se pueden leer sin mirarlas. Sé que a algunos lectores —me lo han dicho— les divierten esas frases sucintas, en letra pequeña, que esperan humildes a que unos ojos las descubran y se entretengan un momento con ellas, mientras ven pasar el agua, desde la tranquila orilla. Así que vuelven las notas a pie de página. Espero que las disfrutéis tanto como en *Viral*.

INTRODUCCIÓN

He dejado atrás el soborno del Cielo.

BERNARD SHAW

Hay muchas razones para escribir este libro. Y hay varias para no hacerlo. Salvaguardar mi reputación es una de ellas, porque publicar un libro de divulgación sobre cáncer es tentar al destino. ¡Cuidado!, me dicen los amigos. ¡Cuidado!, me digo (o me dicen las reaccionarias vocecitas internas): no vayas a meter la pata y arruinar tu reputación. Me encojo de hombros: yo no tengo reputación. Al menos no tengo una que pueda dañarse escribiendo sobre cáncer. No debería haber escrito este libro porque hay muchas otras cosas que hacer. Asuntos importantes. *Más* importantes, me dicen algunos de mis amigos. *Más importantes*, multiplican las malditas vocecitas. No debería escribir este libro porque los libros —ahora lo sé, lo he experimentado— suponen mucho trabajo y poco dinero (con cinco libros publicados sigo con mis bolsillos vacíos). Y yo, que investigo el cáncer por vocación médica, sin esperar recompensas económicas especiales —he dicho y mantengo que soy un obrero de la ciencia: sin réditos o beneficios—, si me siento a escribir, a juntar palabras, no es para ganar dinero. Así que tengo dos actividades ajenas a las vueltas de la noria del capitalismo. No soy una víctima: ¡ojalá escribir sirviese para pagar las deudas! Sencillamente, no sirve. Necesitamos un milagro —como el que hizo Carl Sagan— si queremos salvar la

divulgación de la ciencia. Y a quienes van al templo les propongo que recen por ella. Formemos la cofradía del cáncer y sus escritores. Recen los fieles a san Peregrino; enciendan una vela a santa Águeda.

Así que lo mejor, lo más práctico, es dejar de perder el tiempo y centrarse en el trabajo, en el auténtico trabajo, ese que paga las letras, la casa, los muchos libros, los viajes, el coche y los ordenadores. Sería lo mejor, pero ya es un poco tarde para eso... Debe haber, entonces, otra razón para escribir estas páginas. ¿Cuál será?

No debería escribir este libro porque para un científico divulgar es un pecado no tan venial. Pecado de proporciones bíblicas. Carl Sagan —nada más y nada menos que Carl Sagan, el autor de *Cosmos*— fue criticado por ello, antes de que falleciese de cáncer. Y si Sagan, dios en el olimpo de la divulgación, fue criticado, ¿qué no pensarán de mí? ¿Qué no dirán de este aprendiz de divulgador las malas lenguas?

Nunca debí escribir este libro, y esta es otra razón de más peso, porque podría ofender a algún paciente, a alguien que pensase (equivocadamente) que trivializo su enfermedad, que expongo su caso, su dolor y su miseria en un acto mercenario. Nunca debí escribir este libro porque no tengo cáncer y, por lo tanto, hablo de lo que, íntimamente, no sé (se sabe lo que se siente, se sabe lo que se sufre). Nadie puede ponerse completamente bajo la piel de un enfermo. Nadie puede sufrir su dolor, su paradójica humillación, su falta de fe y esperanza, su miedo a que nadie conteste a su llamada de amor, a su mirada pidiendo ayuda: tengo la boca seca, retira la cuña, límpiame las llagas («estuve enfermo y no me viniste a visitar»). Quizá me salve pensar que los enfermos son la sal de la tierra y que están siempre presentes en mi vida.

Escribo aislado. La pantalla del ordenador es una barricada contra el dolor que existe ahí afuera. No cargo en los hombros

ni siento en el pecho, en los huesos o en la sangre la sombra de la neoplasia. Mis dedos teclean en un lenguaje que no conocen los enfermos, cuya traducción, sin terapia, les importa un comino. Nunca debí haber escrito este libro porque será pasto de otro naufragio. *Todo en mí fue naufragio*, dice mi memoria en un arranque de «neruditis». Escribir es un desafío, publicar un mal asunto, venderlo me causará otra vez ataques de pánico.

Eso no es todo. Debe haber razones para escribir este libro. Hay al menos una, que se alza desafiante en este valle de lágrimas. Una razón que apunta al cielo. Tenía que escribir este libro porque se me cayó la mordaza, porque ni los médicos ni los investigadores ni los pacientes deben callarse más. ¿Callarse de qué? Ya no. La era del silencio del cáncer se acabó. Para algunos vanguardistas terminó hace décadas; para otros, cuando tuvieron su cáncer; para otras la mordaza cayó, pobrecitas, de modo póstumo; para otras el muro del silencio sobre su muerte («murió de una larga enfermedad» es el cliché de la esquela) se tambalea hoy agitado por el terremoto de la ciencia y de la verdad. Aquí Verdad, con letra mayúscula. Escribo este libro porque reniego de las palabras vacías de quienes «no toman partido, partido hasta mancharse». Hay que terminar con lo que no sirve, «desescribir» lo escrito. Hay mucho lenguaje en el mundo del cáncer que no tiene significado, que ha perdido el impacto inicial, que son solo chorradas. Lo explica muy bien Anne Boyer, la ensayista y poeta, en su libro *Desmorir* (traduzco del inglés):

> Leí por casualidad un titular: «La actitud lo es todo para las supervivientes de cáncer de mama». Busco por otro titular «La actitud lo es todo para un enfermo de Ébola» o «La actitud lo es todo para un tipo con diabetes» o «La actitud lo es todo para un enfermo de sífilis congénita» o «La actitud lo es todo para un intoxicado por plomo» o «La actitud lo es todo cuando un perro te muerde la mano» o «La actitud lo es todo para un herido de bala» o «La actitud lo es todo para

un borracho con resaca» o «La actitud lo es todo para un coyote atropellado por una camioneta Ford F-150» o «La actitud lo es todo para la ley de la gravedad» o «La actitud lo es todo para el ciclo del agua» o «La actitud lo es todo para un superviviente de venas varicosas» o «La actitud lo es todo para los arrecifes de coral moribundos».

Estoy de acuerdo con ella (en otro capítulo hablaremos largo y tendido sobre su libro, Premio Pulitzer). Hay que abandonar eufemismos y estupideces: la actitud no es nada en el cáncer como la actitud no tiene nada que ver con cuál será tu recuperación cuando te atropella un camión o te intoxican con un veneno. Su actitud no salvará a los corales de fallecer bajo el impacto del cambio climático. No se trata de tener una maravillosa actitud; se trata de conocer la verdad (la única que nos hará libres) y actuar de acuerdo con ella: estudiar las opciones y elegir según nuestro caso y nuestra situación el mejor tratamiento propuesto por el mejor médico en el mejor centro hospitalario.

Hemos de aclarar, sin embargo, que no todos los medios de diagnóstico, ni todos los tratamientos, ni todos los mejores especialistas están al alcance de cualquiera. Y eso forma parte de la ideología del tratamiento del cáncer. ¿Ideología? ¡Ya lo creo! Una ideología que favorece a la gente solvente, que está mejor informada y tiene los mejores contactos. Y se lo merecen. Pero los menos pudientes deberían tener las mismas opciones. En países como España (bendita España, paraíso de la sanidad pública) una enferma de cáncer de mama puede estar bien tratada y puede estar mal tratada. En un país como Estados Unidos los pobres y las minorías tienen peor pronóstico aun sufriendo el mismo cáncer que los ricos. Vamos a hablar claro del cáncer. Escuchemos las voces más sabias, seamos su eco. Y si no las encontramos, sigamos, de todos modos, hablando del

cáncer.

Esta es una buena razón para escribir un libro de divulgación. No hay duda de ello: hay que hablar del cáncer. Porque hablar salva vidas. Hay que decir qué nos parece desde cualquier punto de vista. Hay que «alzar la voz como una tormenta» sobre el cáncer. En público y a los cuatro vientos. Luz y taquígrafos. Este libro no es un faro en la oscuridad. La oscuridad que rodeaba al cáncer es ahora un firmamento lleno de soles y estrellas. Y quizá quien lo padece encuentre un refuerzo a su verdad, un analgésico de vocales y consonantes, un opiáceo semántico, un revulsivo o una catarsis en este esfuerzo de un escritor comprometido.

Estar sano en mi universo implica sentirse culpable. Me siento culpable por todas las personas enfermas del mundo. Walt Whitman decía que contenemos multitudes; se le olvidó decir que, entre ellas, cómo no, hay una multitud de enfermos: contenemos enfermos más allá, mucho más allá, de los versos del poeta, de su optimismo telúrico, de su fragancia de champán y de sus buenísimas intenciones. Los que nos dedicamos a esto, señor Whitman, contenemos multitudes de enfermos.

Todos llevamos nuestras mutaciones dentro de nosotros. Todos. En nuestras pequeñas células. Algunas mutaciones comienzan ya en la cuna y en algunos de nosotros se transformarán en cáncer. Y en otros no. Y cuando las mutaciones se manifiesten en cáncer quizá den problemas de por vida. O puede ser que no. Hay tumores que nunca dan la cara, que no son elocuentes. Hay personas que mueren con tumores que nunca requirieron atención. Son hallazgos, sorpresas, en las autopsias o secretos enterrados en nuestras tumbas.

Nacemos con la propensión al cáncer. Y vivimos con el riesgo de cáncer. Enfermos y sanos. Cáncer desde el esperma y desde

el óvulo, desde la elástica infancia y la enérgica juventud a los tejidos más arteroesclerosos. Cáncer como gotas de agua mezcladas con el río de la vida.

Antes de publicarse, este libro se ha convertido en la renovación de mi juramento de Hipócrates. Aquí dejo la desnudez de mi conciencia, el procesamiento intelectual de la carne y el espíritu de los enfermos y sus familiares a los que he conocido y también de los que nunca conoceré. Un manifiesto público. Un grito convertido en un acto.

Leonardo da Vinci pensaba que la mayoría de la gente olía los libros por el exterior y luego intentaba comérselos. Es posible que no haya audiencia ahí fuera, que este libro no llegue a despertar la curiosidad de los lectores, que sea incapaz de crear más lectores. Este libro es un mensaje en una botella lanzado al mar para que lo encuentre algún náufrago. Tiene más de intelectual de lo que quisiera y mucho menos amor de lo que debiera. Porque uno no es perfecto. Basta que me mire en alguno de los espejos que cuelgan en la habitación del hotel donde estoy alojado. Es el hotel Watergate de Washington, cerca de donde Garganta Profunda contó la verdad sobre Nixon. En la orilla del río Potomac (ese río tan de Whitman y que tanto me gusta).

Los espejos muestran a un hombre encorvado sobre su ordenador repasando por última vez las solicitudes de becas que ha venido a evaluar. Son becas para la investigación del cáncer. Esta vez el Gobierno escogió un buen hotel. El escritor se siente cómodo aquí, trabajando, mientras el Potomac, con ritmo pausado y lento, fluye en un largo adiós al monumento a Lincoln. Miro mi reflejo. La imagen de un científico entrado en años; tengo que fijarme para descubrir al mismo que comenzó hace más de treinta años a revisar becas para los diferentes gobiernos. Le veo ahí: inclinado sobre el teclado, esperando tomar la mejor decisión para todos los enfermos.

Aquí llegué temeroso con una barba frondosa y negra, y aquí sigo nervioso, cansado, con una copiosa barba casi blanca, como la de Whitman. Sigo haciéndome las mismas preguntas: ¿escogeremos los mejores proyectos? ¿Cumpliremos con nuestra misión? ¿Tendrá menos posibilidades el cáncer de sobrevivir a todas estas nuevas ideas que se agolpan en un montón de papeles al lado del ordenador? Es lo único que cuenta. Mi cansancio, el que siento esta noche y que no sentía hace treinta años, apenas si cuenta. Mi cerebro sigue ágil: ¿seré capaz de seleccionar a los mejores candidatos? El trabajo es tan importante que, como todos los médicos y científicos del mundo, dejaremos la fatiga, otra vez, para otro día.

Este libro es el producto, uno más, como el mismísimo cáncer, de nuestras imperfecciones. En este caso, de las mías. Si carentes de fe queríais ver las llagas, yo os las enseñaré, aunque sea a través del espejo, aunque este libro solo sea el reflejo en el lago de mi mente de las llagas de otros y otras, que han sangrado por lo menos treinta años. No son estigmas: son heridas abiertas, tumores ulcerados, como el que vio en el pecho de aquella mujer Ramon Llul. Las llagas de quienes se presentan ante mí esta noche como un desfile de fantasmas, como una procesión de almas en pena, de resucitados, cubiertos apenas por los ridículos e impúdicos camisones semitransparentes de los hospitales, sonrientes, sin pelo ni pestañas, con uñas débiles y sin pelucas, modelos de la nueva estética posmoderna que ha creado la medicina tóxica y violenta.

Se han acercado suavemente, casi levitando. Nunca quieren molestar. Ellos y ellas se agolpan tras de mí, miran sobre mis hombros cómo tecleo; siento su aliento en la nuca mientras machaco las teclas del ordenador esta madrugada gélida e invernal en Washington. Leen conmigo las hipótesis, me ven resaltar los logros, las buenas ideas, fruncir el ceño ante lo que

no entiendo, subrayar los párrafos que podrían reescribir la historia de esta cruel enfermedad. Una enfermedad que queremos que pronto sea historia, como dice el lema de mi hospital. Son una pequeña multitud. Tienen la boca seca y el aliento amargo, como el de las almendras, y sus dedos me tocan con una levedad que me produce escalofríos de orgullo y benevolencia. Y con ellos agrupados a mi espalda seguiré escribiendo, a pesar de todas las razones para no hacerlo, hasta que esta santa compaña que escribe conmigo esta noche fría decida irse para que por fin yo pueda echarme en la cama y, dejando de sentirme culpable, dormir unas horas.

No vienen a mostrarme sus penas. No quieren mi compasión. No la necesitan. Tampoco se vanaglorian de sus desdichas. «Suponer que ser desdichado es un mérito es un error», decía Jorge Luis Borges al comentar *Fragmentos de un evangelio apócrifo*, en una entrevista para la televisión española, y continuaba: «Ponderar a la desdicha y al llanto son cobardías, sin más. Es algo demagógico». Y en uno de los versos de ese poema se puede leer: «Dichosos los que saben que el sufrimiento no es una corona de gloria». Mis compañeros de la noche tampoco me acusan de nada: «No condescienden a la discordia», volviendo a citar los evangelios del argentino. No fueron la sal de la tierra durante todas sus vidas, pero sí lo fueron en sus momentos mágicos, momentos que tenemos todos y que para ellos los hizo irrepetibles una enfermedad que truncó su aliento demasiado pronto: «Temprano levantó la muerte el vuelo. Temprano madrugó la madrugada», en el pleonasmo del poeta cabrero.

Estoy exhausto y aún me resisto. Ellos me ponen sus manos huesudas y tibias en el hombro, me acarician el pelo, me levantan de la silla y me abren las sábanas. Y me acuesto con una legión de enfermos en el lecho desconocido de un hotel en una ciudad que nunca será la mía. Intento conciliar el sueño

corto de los justos. Dormir tranquilo un par de horas y comenzar a trabajar de nuevo no es cosa fácil. (Esa quizá sea la razón por la que he escrito este libro: para poder dormir tranquilo). El despertador de neón no cierra los ojos y, como Funes el Memorioso, veo arrastrarse cada brillante segundo deseando caer rendido. Pero no caigo. La cama me amortaja. Un lecho que se parece mucho al de un hospital: frío y ajeno, temporal a no ser que se convierta en la última cama, en aquella de la que nunca más ni ellos ni yo nos levantaremos. Una cama, la misma cama, en la que fallecieron ellos y ellas, y donde se han acostado enfermos desde hace milenios —conmigo está la princesa persa Atossa, que sufrió un cáncer de mama siglos antes que De la Cruz—. Algunos entraron en esta cama hace años, otros hace unos meses, algunos lo hicieron por primera vez ayer, y otros lo hacen hoy, esta noche.

Y aquí estoy, sintiendo que quieren calentarme los pies con los suyos, todos los pies unidos; sus llagas y mi cansancio. Apago la luz, no sé bien cómo, y nos quedamos a oscuras. Aún tengo las dos últimas solicitudes de beca en mis manos, me olvidé de dejarlas en la mesa de trabajo. Y justo antes de que se me cierren los ojos, les confieso a todos ellos, ahora que sé que me escuchan, en un momento en el que el Potomac ha dejado misteriosamente de fluir, con un hilo de voz, que escribo este libro porque no me queda más remedio. Y ellos y ellas se ríen bajo mis mismas sábanas. Son carcajadas mudas y contagiosas. Las carcajadas de los muertos y de quien, solo, pequeño, ya entrado en años, no puede dejar de unirse a ellas, sin saber bien por qué.

Y siento que se pegan más a mí, que me abrazan, que me achuchan, siento sus besos en las mejillas y cómo acurrucan sus cabezas sobre mi cuello, sus cuerpos sin pechos sobre mis pechos, sus brazos mutilados, sus pies amputados, su nariz que sangra, su boca que ha vomitado, su bolsa colónica, y veo su

palidez extrema con mis ojos cerrados. Y dejo caer desordenadas las dos solicitudes y comienzo el descenso a un sueño profundo, ese sueño donde seguiremos estando juntos las pocas horas que quedan antes del amanecer, porque el sueño, lo aprendí hace tiempo, en otro hotel, con la misma cofradía de acompañantes, es el hermano menor de la muerte. Lo dijo Hamlet, y debe estar en varias mitologías, pero lo reaprendí yo solo, bajo las sábanas gélidas de un hotel donde vengo, de vez en cuando, a juntarme con los muertos y a evaluar becantes.

Se los ve felices de verme, de sentirme en su mundo. Un niño que ha muerto de un tumor cerebral se me abraza a una pierna, como si fuera el mástil de un navío en una tormenta. Y una niña enrosca el poco pelo que le queda en torno a mi brazo para anclarse a la esperanza. Y justo antes de dormirme nos reímos juntos, con una carcajada ridícula, esta vez sí, porque después de siete u ocho horas revisando a los candidatos, seleccionando a los mejores, nos hemos vuelto a olvidar de ir a cenar. «No hay problema —me susurran—, a nosotros nunca nos sirven cena». El vecino de al lado golpea la pared protestando. Somos demasiados. Y yo me llevo el dedo a los labios y les digo «shhh». Y ellos se acurrucan aún más cubriendo cada milímetro de mi piel con el silencio obediente, impávido y frío de los muertos de cáncer. Sé que mañana no recordaré nada de nuestras conversaciones ni de sus elocuentes silencios. ¡Qué fácil sería escribir este libro utilizando lo que ellos me dijeron y se callaron esa noche!

Cuando te diagnostican cáncer, el mundo se detiene. Y luego nada vuelve a ser lo mismo. Aunque, como decía antes, tenemos cáncer desde la cuna, y si me apuran desde el útero. Cáncer para todos y para todas. Cáncer que viene del esperma y del óvulo. Y del sol. Cáncer que aumenta con el calentamiento global, cáncer de los virus, cáncer cuando comemos y bebemos, cáncer a causa del sedentarismo (el

nuevo tabaquismo) y la Coca-Cola (¿cuándo dirán la verdad sobre las sodas?), cáncer previsible, cáncer prevenible, cáncer hereditario, cáncer contagioso (poco, eso sí; excepciones que confirman la regla), cáncer en animales (sobre todo si viven con nosotros) y plantas (aunque muy particular), cáncer producido por médicos, cáncer trasplantable, cáncer de niños y ancianos, de monjas y de trabajadoras del sexo, cáncer en los dinosaurios, cáncer en los papiros egipcios de hace miles de millones de años, cáncer de Napoleón (que se lo autodiagnosticó), cáncer en la prehistoria, cáncer y el enamoradizo Paracelso, cáncer de presidentes y reyes, cáncer envuelto en paternalismo, cáncer condescendiente, cáncer metafórico, cáncer metabólico, cáncer y el contrato social, cáncer como punto final y cáncer como puntos suspensivos, cáncer y Angelina Jolie, cáncer de las fábricas, cáncer intrauterino, cáncer de los edificios, cáncer y guerra nuclear, cáncer y luto, cáncer acompañado de superstición y magia, cáncer y sus milagros, cáncer en la literatura y en el cine, cáncer de próstata y cerebro, cáncer y sus hormonas, cáncer maligno y benigno, cáncer en la sangre, maldito cáncer: nunca podremos librarnos de él. Cáncer que infiltra cada frase de este libro.

Con el tiempo y la mejora de los tratamientos hemos aprendido, enfermos, familiares, médicos y científicos, a mirar al monstruo a los ojos. Vivimos más allá de las antiguas metáforas. La mente entrenada tiene el poder de electrificar la niebla del horror y transformarla en luz. Ya no cerramos los ojos. Sentimos menos horror, pero sentimos el mismo dolor. Nadie puede negar el dolor, íntimo y catastrófico, que se siente ante un diagnóstico de cáncer. Es nuestro sufrimiento lo que nos une. Un diagnóstico no predice el dolor físico (aunque el dolor físico vendrá: por el cáncer o por su tratamiento). El diagnóstico supone la destrucción de nuestro mundo físico tal y

como lo entendemos. Un diagnóstico de cáncer supone aceptar un trabajo que ocupa todo el día, sin dejar tiempo para nada más; un trabajo que requiere una dedicación completa. Y eso supone, como mínimo, abandonar todo lo demás. A veces hasta dejar a la familia; siempre a negociar las condiciones en el trabajo, y, en ocasiones, a dejarlo. Los enfermos deben abandonar la rutina, no les queda más remedio. Abandonar aquello que nos da la razón de ser. Un diagnóstico de cáncer significa la intromisión de otra vida extraordinaria en la vida diaria. En algunos casos equivale a la explosión de una bomba atómica en nuestra rutina. Hay quien no puede con ello. Tony Scott, el director de cine (*Top Gun*), saltó desde lo alto de un puente en Los Ángeles, no lejos de Hollywood, cuando le diagnosticaron un tumor cerebral.

Un cáncer comienza con desbaratar lo que pensábamos que éramos. Porque, sencillamente, ya no podremos serlo. De ahora en adelante, durante un tiempo, quizá hasta el mismo día de nuestra muerte, viviremos dedicados al cáncer. Y arrastraremos a otros (muchos o pocos, con amor o sin amor) a hacer lo mismo. No se puede servir a dos señores: el cáncer manda; la rutina desaparece. Trata de explicárselo a tu jefe, a tu madre, a tu mejor amiga, a tu novio (como la dibujante del *New Yorker* diagnosticada de cáncer de mama cuando iba a casarse), a tu amante o a tu gato. Si tienes cáncer, tu mundo, lo quieran o no entender los habitantes del planeta de los sanos, es otro. Un país, como decía Susan Sontag, que requiere un pasaporte completamente diferente.

Me siento bien siendo médico. Quiero decir, y sin pasarme de cínico o de irresponsable o de gracioso, hay peores cosas en la vida. Las hay mejores también, no hay que hacerse el héroe o el pedante. No me arrepiento de mi título universitario, cada cual carga su cruz, y siento la mía como liviana (hasta ahora ha pagado las deudas). En la niñez aprendí las tareas de la huerta

y el campo: sembrar y recoger patatas; recolectar avellanas y castañas; esparcir la hierba, pisarla en el pajar. Tuve peores trabajos temporales en mi juventud: descargué camiones de fruta (pensaba que era bueno para los bíceps), sufrí la rutina del contable, di clases particulares... Olvidaos. Nada como la medicina. No fue amor a primera vista, pero, como algunos de esos matrimonios pactados, la cosa ha salido bastante bien. Décadas después de terminar mis estudios, la medicina me sigue apasionando. En casi todas sus facetas. Ahí estamos. De pie, entregados, con los hombros cargados por la responsabilidad. Ahí estoy: con algo de científico, de humanista, de hombre-medicina, de sabio y de ignorante a partes iguales; aquí estoy detrás de una barricada, en una trinchera que apenas me llega a la rodilla, en el centro de la batalla mundial contra el dolor y el sufrimiento humano. Trabajando en urgencias, las ambulancias y los bomberos, como los helicópteros de *MASH*, nos traían más pacientes de los que podíamos atender. Y años después, nos dieron el *fellowship* de la American Academy for the Advance of Science a Alan Alda, protagonista de *MASH*, y a este escritor, a la vez.

Este libro va de cáncer. Y no importa cuántos libros —y tantos buenos— se hayan escrito sobre este tema. El cáncer da para muchos más —otra cosa es que se vendan—. Y es que la historia de la enfermedad es larga. Hace unos cientos de millones de años, el primer animal gigante sufría de cáncer. Quizá su causa fue un virus, malos genes, tal vez el sol... Porque hace cientos de millones de años los dinosaurios tenían cáncer. Es probable que otros animales de los que no tenemos fósiles, incluso animales casi microscópicos, sufrieran cáncer antes que ellos. Un cáncer que sigue siendo imposible de evitar. Porque, si nuestras teorías son ciertas, una de las principales causas de cáncer es la mala suerte. Es decir, los defectos que se producen cuando el ADN se replica. Y el ADN lleva

replicándose en animales multicelulares desde hace aproximadamente mil o dos mil millones de años.

He de decir que, sin ser pesimista, intentaré ser realista. Por ejemplo, es verdad que ha habido progresos, que hemos mejorado en tratamientos, pero aún no sabemos cosas fundamentales de esta enfermedad. Nos faltan conocimientos para abordar con éxito la prevención o para diseñar tratamientos que sean efectivos en el cien por cien de los pacientes. No hemos llegado ahí. Y es que, si se mira bien, nos cuesta hasta definir qué es un cáncer.

En términos generales, el cáncer (tumor maligno, neoplasia) es un gran grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Una característica definitoria del cáncer es la rápida creación de células anormales que crecen más allá de sus límites habituales y que luego pueden invadir partes adyacentes del cuerpo y diseminarse a otros órganos en un proceso conocido como «metástasis». En este momento, las metástasis generalizadas son la principal causa de muerte por cáncer. Una de las últimas fronteras de la investigación y del tratamiento.

La mayoría entiende ese concepto, pero cuando se buscan las características celulares y moleculares de los tumores, la cosa no es tan sencilla. Eso no quiere decir que no sepamos muchas cosas. Según el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense, las células cancerosas acumulan múltiples cambios en sus cromosomas, como duplicaciones y deleciones de partes cromosómicas. Algunas células de cáncer, por ejemplo, tienen el doble de la cantidad normal de cromosomas, pero otras tienen muchas más. Desde el punto de vista del crecimiento y la proliferación, las células cancerosas se diferencian de las células normales por que crecen en ausencia de las señales normales que guían la proliferación regulada de las células en los órganos sanos. Las células normales solo crecen cuando

reciben tales señales y dejan de crecer cuando otro grupo de señales (por ejemplo, contacto con otra célula vecina) las animan a dejar de hacerlo. Las células de cáncer ignoran o no responden a esas señales de stop, y siguen proliferando sin control.

Y las células enfermas también ignoran las señales de suicidio o muerte que se disparan en las células normales cuando fallan los procesos de control de calidad y crecimiento. Así que las células de cáncer se diferencian de las normales porque crecen desobedeciendo las señales de inicio y parada para su multiplicación (un tumor se forma por el crecimiento irregular de las células) y por su capacidad para ignorar las señales de muerte que tratan de evitar el catastrófico efecto de una reproducción descontrolada (las células de los tumores evitan la muerte a toda costa). Además, a diferencia de las células normales, las cancerosas no respetan sus inmediaciones y, por ello, los tumores invaden de forma agresiva las áreas cercanas para terminar propagándose a otras áreas y órganos del cuerpo, al principio a los vecinos y finalmente a los más alejados del lugar de su inicio. Las células de cáncer son capaces de mandar señales de atracción a los vasos sanguíneos para que crezcan en la dirección del tumor y provean de oxígeno y nutrientes a las masas tumorales.

Otro factor de gran importancia es que los tumores saben cómo esconderse del sistema inmunológico del paciente que, por lo general, elimina las células dañadas o anormales. Hay linfocitos, glóbulos blancos, que patrullan el organismo suprimiendo células que podrían originar cáncer. Pero los tumores, cuando tienen éxito, engañan al sistema inmunitario para que ayude a las células cancerosas a mantenerse vivas y a seguir proliferando sin control. Por ejemplo, algunas células cancerosas convencen a las células inmunitarias para que protejan el tumor en lugar de atacarlo.

Los tumores son máquinas que trabajan con diferentes tipos de nutrientes, porque producen energía a partir de estos de una manera diferente a la mayoría de las células normales. Esto permite que las células cancerosas crezcan más rápidamente en situaciones precarias, como bajas en oxígeno o en glucosa.

Estos conceptos ayudan a describir una célula de cáncer y el comportamiento de los tumores, pero no proponen la definición fundamental. Así, decimos que el cáncer es una enfermedad de los genes, pero nos cuesta mucho definir qué es un gen, un concepto que sigue cambiando desde que Gregor Mendel lo usó hasta nuestros días. Y cuando decimos, por ejemplo, frases como «el cáncer es una enfermedad de los genes» estamos utilizando dos conceptos que aún no han terminado de cambiar. Cáncer, como enfermedad de los genes, se puede aplicar directamente a una célula aislada, una célula cancerosa, porque esa célula tiene mutaciones del ADN y esas anomalías son críticas para definirla como enferma. Esos defectos genéticos en un tumor son responsables de muchas de las terribles funciones de las células y también de la formación de clones, de muchos clones, que dan al tumor una genética heterogénea. Sin embargo, para la formación de la masa tumoral se requiere que exista algo más que una anomalía genética en un grupo de células: tiene que haber un descenso de la inmunidad alrededor de las células y en el interior de ese grupo de células. Solo así, escondidas del sistema inmune, las células mutantes conseguirán proliferar en gran número —un tumor del tamaño de un guisante tiene miles de millones de células— hasta formar una masa tumoral. Entender el papel de la inmunidad es fundamental para definir el cáncer.

Así que hemos pasado de pensar que el cáncer es una enfermedad de los genes (lo que dio origen a toda una modalidad de tratamientos llamada «terapia génica») a otra nueva interpretación del cáncer, que considera que la

formación exitosa de un tumor requiere, además de las mutaciones, un cierto desorden inmunológico (y esto también ha dado lugar a un *revival* de otra estrategia terapéutica: la inmunoterapia). Y, desde hace unos diez años, estamos viendo que algunos tumores —linfomas, leucemias, melanomas y algunos tipos de cáncer de pulmón y colorrectales— pueden ser sensibles a estos nuevos tratamientos.

¿Y cómo funciona un tumor? ¿Cuál es su historia natural en su entorno y en el organismo? Como sabemos, una gran parte de la biología solo puede ser explicada bajo el prisma de la evolución. Y el modelo de la evolución de Charles Darwin también nos sirve para entender el mecanismo interno de los tumores. El conocimiento del ADN y sus mutaciones ha dado la base práctica a esta teoría estableciendo los cambios en el ADN como uno de los principales motores de la evolución de los tumores. Hablamos de selección darwiniana cuando nos referimos al proceso por el cual las especies y los organismos mejor adaptados sobreviven a los demás en un marco definido.

Veamos un ejemplo de la evolución y la selección de las especies. En una ciudad con la atmósfera limpia, las mariposas blancas sobrevivían mejor que las pardas porque no ofrecían mucho contraste con el cielo para los pájaros que se alimentaban de ellas. Sin embargo, a medida que la contaminación de la atmósfera aumentaba, las mariposas pardas sobrevivieron mejor que las otras porque el cambio en el color del cielo hizo más visibles a las blancas, convirtiéndolas en presa fácil para las aves. En este ejemplo se ve como la evolución es un fenómeno al azar, y que la diversidad producida por la naturaleza favorece la supervivencia de las especies cuando las condiciones del hábitat cambian. Algo parecido ocurre con el cáncer. Una vez que una célula (o mejor, un grupo de ellas) adquiere una mutación, ha de superar una serie de obstáculos para conseguir

organizarse en una masa de células, es decir, en un tumor. Algunos de estos obstáculos se deben al medioambiente en el que crecen y otros a la resistencia del organismo a la enfermedad. Además, existen otras barreras creadas de modo artificial. Una vez diagnosticado, el tumor se enfrenta a un proceso darwiniano de selección ocasionado por el tratamiento, que destruirá preferiblemente unos grupos de células haciendo que los clones resistentes a la terapia predominen y que nuevos grupos de células, surgidos de ellos, se adapten, a su vez, a otros tratamientos. La flexibilidad y la plasticidad de los clones, guiadas por las mutaciones de su ADN, son una de las mayores barreras para los tratamientos del cáncer.

¿Y por qué una célula tiene mutaciones? Hay tres mecanismos fundamentales: división celular, contacto con substancias tóxicas y herencia. Las mutaciones, algo que Darwin no pudo saber porque no se había desarrollado aún la biología molecular, aparecen constantemente en los organismos vivos porque la replicación del ADN —es decir, su multiplicación— no es perfecta y comete errores. Algunos de estos errores producen las llamadas mutaciones. Estas también pueden ocurrir porque el ADN de las células es sensible a sustancias tóxicas del medioambiente: el sol causa mutaciones en las células de la piel y el tabaco ocasiona mutaciones en células del epitelio de los pulmones. Además de los errores naturales, debidos a la división de las células, y a los efectos tóxicos, otra fuente de mutaciones es la herencia, es decir, cuando heredamos las mutaciones presentes en el ADN de nuestros padres. Muchas de las células que adquieren mutaciones nunca tendrán el mínimo número necesario para formar un tumor (quizá cuatro sería ese número) y muchas otras células cometerán un suicidio altruista o serán destruidas por el sistema inmune antes de que consigan organizarse y crear un ambiente propicio para crecer. Solo las células que

vencen los obstáculos presentados por la biología normal de un tejido sano y, después, por los tratamientos serán el origen de un cáncer robusto. Este proceso es guiado por las mutaciones que adquieren las células que les permiten un proceso de adaptación, flexibilidad e incremento de la diversidad que es bastante similar a la selección darwiniana de las especies. Debido a la multiplicación de los clones y la creación continua de otros nuevos, cada tumor es diferente en cada persona y tiene una combinación única de cambios genéticos.

Si hablamos de la influencia del medioambiente en la producción del cáncer, deberíamos decir que nuestra sociedad es un buen proyecto para favorecer la aparición de la enfermedad. Muchos de los productos industriales que nos ofrecen confort y calidad de vida son carcinógenos, es decir, pueden ocasionar cáncer. Por ejemplo, el cambio climático, que tiene un origen en la actividad industrial del ser humano, conseguirá que el cáncer sea la causa número uno de muerte en el mundo en menos de un siglo. Un ejemplo de cómo la sociedad predispone al cáncer es la gran diferencia existente entre la incidencia de tumores malignos en animales salvajes, muy baja, y animales domésticos, mucho más alta. Además, las manipulaciones genéticas que introducimos en los animales con los que vivimos, incluyendo los perros, de los que estamos creando continuamente nuevas razas, se relacionan con el cáncer. Por hablar de mi tema: las razas de perros que hemos generado que tienen un hocico corto tienen una incidencia no desdeñable de tumores cerebrales.

El ser humano civilizado y moderno —cantaba Víctor Manuel que nuestra sociedad es un buen proyecto para el mal — es uno de los mayores factores que causan cáncer en toda la historia de la humanidad. Con muy pocas excepciones —cuando el cáncer se contagia es una de ellas—, ningún otro animal provoca cáncer a su especie, solo nosotros.

En sentido metafórico, el instinto de supervivencia de un tumor busca conseguir un sueño al que aspira la humanidad: la inmortalidad. Y de hecho, los tumores, una vez desarrollados, son máquinas increíbles de supervivencia que buscan constantemente recursos para mejorar el entorno en el que crecen y que fabrican defensas contra los tejidos normales y el sistema inmune, unas veces para favorecer su infiltración, otras para extenderse, como invasores acuáticos, a otras islas, a otros órganos y siempre, siempre, para intentar evadir el sistema inmune mediante sofisticadas técnicas de camuflaje y fabricación de una elaborada y robusta invisibilidad artificial.

El cáncer como enfermedad es uno de los mayores enemigos de la humanidad. Un enemigo que, como el COVID-19 durante una pandemia, se vio beneficiado de la ley del silencio que se cernía en torno a los pacientes, muchos de los cuales desconocían que sufrían de cáncer porque ni sus médicos ni sus familiares se lo comunicaban. En el pasado, la cirugía, a veces complementada con radioterapia, era la única opción y pocas veces era curativa. Recordemos por un momento cómo estaban las cosas hace unos años tomando como ejemplo un informe que intentaba definir las diez medidas más importantes en los pacientes con cáncer, publicado en una revista estadounidense en julio de 1917 y que en la actualidad ha sido recogido por el *New England Journal of Medicine*:

> Decálogo del cáncer elaborado por el comité permanente para el control del cáncer de la Sociedad Médica de Massachusetts:
>
> 1. Los signos clásicos del cáncer son los signos de sus fases incurables. No espere a los signos clásicos.
>
> 2. El cáncer precoz no causa dolor. Sus síntomas no son distintivos, pero deben despertar sospechas. Confirme o derribe esta sospecha inmediatamente a través de un examen exhaustivo y, si es necesario, una operación. El consejo «no te preocupes por ese bulto a menos que te preocupe a ti» ha costado innumerables vidas.

3. No existe una línea divisoria clara entre lo benigno y lo maligno. Muchos tumores nuevos benignos se convierten en malignos y, por lo tanto, deben extirparse sin demora. Todas las muestras deben examinarse microscópicamente para confirmar el diagnóstico clínico.

4. Fase precancerosa. La irritación crónica es una fuente de cáncer. Debe eliminarse el lugar y la causa de cualquier irritación crónica. Han de extirparse todas las erosiones, ulceraciones e induraciones de carácter crónico. Es probable que se conviertan en cáncer.

5. El cáncer precoz suele curarse con una operación radical. La operación precoz es la eficaz. No realice operaciones menos radicales en los casos favorables que en los desfavorables. Las posibilidades de curación permanente son proporcionales a la extensión de la primera operación. Realice disecciones amplias; la incisión del tejido canceroso en la herida anula el objeto de la operación y conduce a una cierta recidiva local.

6. El cáncer tardío es incurable, aunque no siempre irremediable. La radioterapia o las operaciones paliativas pueden transformar la angustia en comodidad e incluso prolongar la vida.

7. Cáncer de mama. Todos los bultos crónicos en la mama deben extirparse sin demora. Los tumores benignos pueden extirparse sin mutilación. Examine todas las muestras microscópicamente. Un examen microscópico inmediato es deseable ya que, si es positivo, permite una operación radical en la misma sesión. Una operación radical realizada diez días después de una exploración casi nunca tiene éxito en la curación del cáncer de mama.

8. Cáncer de útero. Cualquier flujo irregular exige una investigación minuciosa. Los flujos serosos intensos o incluso muy leves son en especial sospechosos. Raspado y examen microscópico. Amputar todo cuello uterino erosionado que no ceda con rapidez al tratamiento. No espere a obtener un diagnóstico positivo.

9. El cáncer del aparato digestivo es difícil de diagnosticar precozmente y, por lo tanto, de pronóstico desfavorable. Todas las indigestiones persistentes y recurrentes (sobre todo si van acompañadas de cambios de color y pérdida de peso) y cualquier hemorragia o secreción ofensiva exigen una investigación rápida y exhaustiva. No espere a un diagnóstico positivo.

10. Cáncer de piel. Cualquier verruga, lunar o marca de nacimiento que aumente de tamaño, cambie de color o se irrite debe extirparse

con celeridad. Es probable que se conviertan en cáncer. No espere a tener un diagnóstico positivo.

Hay estrategias y consejos que un siglo después siguen siendo válidos. Pero se ha evolucionado mucho en todos los aspectos del diagnóstico y el tratamiento debido al avance de los conocimientos sobre la biología celular y molecular del cáncer, y el futuro aparece cada día más prometedor. De hecho, en la prensa podemos leer noticias positivas sobre la lucha contra el cáncer casi a diario. ¿Qué nos reserva el futuro? ¿Cuáles son las nuevas tecnologías y métodos usados para prevenir, diagnosticar y destruir los tumores? Sería interesante acabar esta introducción con un salto al futuro, pero no al futuro lejano, sino al año que viene, a los años de esta década.

Nos catapulta hacia delante el ritmo frenético del avance de la investigación biomédica de las últimas décadas, de los últimos años, de los últimos meses. A la revolución de la inmunología y de la medicina de precisión, basada en conocimientos genéticos mucho más complejos y exactos sobre los tumores, se han unido como *socias* especialidades que incorporan nuevas tecnologías, como las nanomoléculas, la robótica, la telemedicina y la inteligencia artificial (IA). Cómo resultarán estos avances en el futuro y las posibilidades de que sus resultados puedan expandirse a todo el mundo sin dejar atrás a un solo país es el reto del presente. También lo es que, por más sofisticados que sean estos avances, no debemos dejar de practicar una medicina que cada día sea más humana, con unos ingenieros, científicos y médicos más comprometidos aún con sus pacientes.

Según un informe de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer, 2022 será recordado como el año en que la fase de emergencia de la pandemia de COVID-19 empezó a remitir. Ahora, terminando 2023, gran parte de la

población española y estadounidense está vacunada contra el coronavirus y, mientras escribo, parece que la pandemia está entrando en una fase endémica. Aun así, el coronavirus seguirá siendo una amenaza para los pacientes inmunodeprimidos con cáncer. En el futuro, la vacunación de personas con cáncer contra este tipo de virus quizá siga siendo necesaria. En el año 2022, durante el cual he escrito la mayoría de los capítulos de este libro, hemos tenido un gran progreso en la investigación básica y clínica de los tumores. Solo en Estados Unidos se aprobaron decenas de nuevos fármacos y terapias celulares y biológicas para tratar esta enfermedad. Con estos progresos se ha conseguido aumentar de modo significativo el número de pacientes que sobreviven a ella. Y hemos de añadir, además de la meta final de erradicar o curar el cáncer, que otro de los principales objetivos de los nuevos tratamientos es prevenir el uso de terapias tóxicas o cirugías deformantes o mutilantes en los pacientes.

Los exámenes genéticos de los tumores se utilizan tanto para el diagnóstico molecular, lo que ha modificado profundamente la catalogación de los tumores (muchos ahora se definen por sus mutaciones más que por su aspecto bajo el microscopio) como para los marcadores de pronóstico y los tratamientos. Por poner solo tres ejemplos: en el hospital en el que trabajo se analizan de modo rutinario cuatrocientos genes en cada tumor cerebral; existe un análisis genético que se practica en las heces (se mandan estas desde casa al laboratorio genético) para predecir la existencia de un cáncer de colon (lo que podría llegar a suplantar a la colonoscopia o determinar quiénes deben ser examinados con colonoscopia), y un kit de genes ayuda a definir si una mujer con cáncer de mama debe seguir (o no) una pauta de quimioterapia. Y estos avances no son únicos para el cáncer cerebral, el colorrectal y el de mama, sino que se han extendido a la mayoría de los tumores en niños y adultos.

Una revolución en el tratamiento del cáncer que une el presente con el futuro ha sido promovida por la inmunoterapia, cuyos avances no han disminuido su ritmo. Esta terapia ha alcanzado objetivos muy importantes en muchos tumores tanto líquidos (leucemias, linfomas, mielomas) como sólidos (melanoma, pulmón). Y tiene efecto en el cáncer metastásico que es resistente a otros tratamientos. Así que en 2022 y 2023, diez años después del desarrollo clínico de los anticuerpos contra los *puntos de control*, las inmunoterapias han sido cada vez más eficaces y de uso más generalizado. Este tipo de inmunoterapia es tan eficaz en algunos casos que podría «curar» al paciente sin la necesidad de utilizar quimioterapia tóxica o cirugía deformante —esto último es esencial en pacientes con cáncer de colon, y de la cabeza y cuello—. Y comienzan a darse ejemplos de ello. Pacientes con cáncer de recto con inestabilidad de microsatélites respondieron de una manera tan completa a la inmunoterapia que no necesitaron cirugía. Algo que tiene una gran importancia para la calidad de vida del enfermo.

Otro tipo de avance se ha dado en el campo del estudio de nuestras bacterias, las que viven en nuestro intestino e incluso dentro de los tumores. La secuenciación de ADN está detrás del progreso del estudio del microbioma intestinal y de otros órganos sanos, así como de los tumores. Y es curioso que ahora el conocimiento del microbioma comienza a aportar pistas inesperadas de por qué algunos tumores pueden ser sensibles a los nuevos tratamientos que incluyen la inmunoterapia con anticuerpos contra los *puntos de control* (y quizá a las células CAR-T). Jennifer Wargo, una profesora de la institución donde trabajo, predice que las intervenciones sobre el microbioma serán una constante en los tratamientos del cáncer durante los próximos diez años.

Y los expertos esperan que en los años venideros aumente la

eficacia de la inmunoterapia promovida por el progreso en la edición de genes (mediante una tecnología denominada comúnmente CRISPR), la epigenética (o modificaciones en la expresión de los genes), la biología estructural para el diseño de proteínas y la novísima química médica que permite utilizar como dianas proteínas expresadas por los tumores que antes se consideraban inalcanzables para los fármacos.

Los anticuerpos contra los *puntos de control* en este momento están dirigidos contra las células T, los glóbulos blancos que ejecutan la respuesta inmune, y así los activan. En este momento nuevos anticuerpos están dirigidos contra *puntos de control* que se encuentran en otras células como las mieloides. Los avances de los anticuerpos contra estos *puntos de control* inmunes son, de alguna manera, equivalentes a la primera quimioterapia. Estos anticuerpos tienen como diana células normales, no células de cáncer. Por lo tanto, el siguiente paso será desarrollar una inmunoterapia de precisión. La medicina de precisión es un concepto que se utiliza para referirse a aquella que se puede aplicar a un tumor en particular. De tal modo que el cáncer de un paciente sería tratado de acuerdo con sus propias características genéticas, epigenéticas o inmunológicas.

Otra de las modalidades de la inmunoterapia que ha comenzado recientemente es el uso de células inmunes quiméricas (terapia de células CAR-T), que son extraídas del paciente, modificadas en el laboratorio para atacar al tumor, luego ampliadas en números enormes y después transfundidas de vuelta al enfermo. Estas células son eficaces para tratar tumores líquidos y comienzan a serlo también para el tratamiento de algunos tumores sólidos, como el de próstata. El número de tumores sólidos que podrán ser tratados en el futuro con esta nueva tecnología celular aumentará considerablemente. Uno de los mayores problemas de estos

métodos es que los tumores poseen la capacidad de inactivarlos, pero ahora sabemos mejor cuáles son los mecanismos que median la inactivación y, por lo tanto, este problema será solucionado en los próximos años. Una solución aplicable a este problema es la combinación de fármacos que inactiven ciertas redes moleculares que controlan los mecanismos de inmunosupresión del tumor con las terapias celulares. La modificación de células CAR-T usando la mencionada tecnología CRISPR (hasta ahora se construían usando retrovirus, un tipo de virus que permite insertar nuevos genes en el genoma de una célula) puede originar células tan específicas contra los tumores que podrían destruir tumores sólidos (y líquidos) sin producir toxicidad.

Nuevas metodologías posibilitan ahora estudiar las interacciones de células con las células vecinas, y estas informaciones sobre la distribución en el espacio del tumor de las células del cáncer y las células normales ayudará a que se entienda mejor cómo y dónde las células del estroma pueden atacar (o defender) a los tumores del sistema inmune.

En un futuro ideal, las estrategias para diseñar vacunas contra el cáncer, que hasta ahora no han tenido resultados espectaculares, vencerán todos los obstáculos y regresarán de modo brillante a la arena de los estudios clínicos. En este sentido, la investigación de las vacunas contra el cáncer se puede ver enriquecida por el nuevo impulso de antígenos, basados en el ARN mensajero que tanto éxito han tenido en la prevención de las enfermedades graves por coronavirus. Algunos expertos confían en que estas nuevas vacunas serán parte del futuro del tratamiento del cáncer, pero otros no lo tienen tan claro debido al poco éxito que hasta ahora hemos tenido en conseguir vencer la inmunosupresión propia de los tumores. Otro tipo de inmunoterapia es el uso de anticuerpos conjugado con fármacos. Estos combinan la especificidad de los

anticuerpos por las células de cáncer y la capacidad del fármaco para destruir la célula donde se ha «pegado» el anticuerpo. En cuanto al desarrollo de fármacos, esperamos que en el futuro próximo aparezcan más medicamentos capaces de activar genes supresores tumorales como el p53 o de inactivar oncogenes como el RAS. Contra este gen se ha desarrollado un nuevo tipo de fármacos dirigidos a combatir una mutación específica que convierte la glicina en la posición 12 a la citosina (G12C), y este nuevo tratamiento tiene efecto remarcable en tumores con esta mutación como una clase de cáncer de pulmón. Con respecto a biomarcadores que nos permitan conocer de modo no invasivo si los tumores responden al tratamiento, la nueva tecnología que permite la detección de ADN de los tumores que esté circulante (ctADN), es decir, presente en la sangre de los pacientes es un método con un gran potencial que puede utilizarse para elucidar si un tumor desaparece con el tratamiento o incluso si un tumor que ha respondido bien a la terapia inicial está a punto de regresar después de dicho tratamiento. Así que el ADN tumoral circulante podría unirse a los criterios que tradicionalmente se emplean para valorar la respuesta al tratamiento como el periodo libre de síntomas y la supervivencia a largo plazo.

En este momento, que nos sirve para predecir el futuro, pacientes con melanoma, por ejemplo, pueden ser tratados con fármacos dirigidos a una mutación de un gen llamado BRAF o con la extracción y reinfusión de los linfocitos aislados de los tumores o con un virus oncolítico o con anticuerpos contra los *puntos de control*, entre otras terapias. Algo parecido ocurre para las leucemias que cuentan con tratamientos basados en fármacos dirigidos contra las anomalías genéticas, los trasplantes de médula ósea, la radioterapia y la terapia de células CAR-T.

¿Cambiará en el futuro cómo diagnosticamos un tumor?

Actualmente, en la mayoría de los casos, una vez identificada una masa tumoral (un bulto), ya sea por exploración física o por cualquier tipo de imagen, se llega a un diagnóstico positivo de cáncer haciendo una biopsia y examinando el tejido recogido mediante un microscopio. Este método podría variar debido a la IA. En estos momentos se compara el diagnóstico realizado por un ordenador con el diagnóstico realizado por un patólogo. La IA es tan precisa o más que un patólogo. Esto se demostró cuando se utilizó para detectar pólipos colónicos precancerosos, que pueden convertirse en cáncer colorrectal. Si se usaba la IA durante una colonoscopia convencional, se reducían a la mitad los errores que cometía el patólogo. En Estados Unidos ya se ha aprobado esta herramienta para la detección precoz y también para el diagnóstico de algunos tumores. Ahora se comienza a estudiar el poder de la IA para predecir la producción de metástasis por un cáncer dado. La IA ha obtenido ya resultados espectaculares en la predicción de metástasis de hueso en pacientes con cáncer de mama. En otros estudios se intenta averiguar si también puede planear tratamientos, por ejemplo, de radioterapia para cáncer de próstata. En los ensayos preliminares las computadoras pudieron indicar tratamientos adecuados en casi el 90 por ciento de los casos. Estos estudios también mostraron que los planes de terapia sugeridos por el ordenador eran mejores que los indicados por un oncólogo en más del 70 por ciento de las ocasiones.

Vivimos un momento apasionante para hacer una investigación en cáncer tanto a nivel de ciencia básica como médica. Las dos últimas décadas han sido prodigiosas y los avances continúan a un ritmo vertiginoso. Si mantenemos esta velocidad del progreso, en diez años estaremos dominando completamente al cáncer. No lo habremos erradicado, seguiremos teniendo mutaciones que se irán acumulando de la

cuna a la tumba, pero en muchos casos el cáncer podrá ser controlado y el diagnóstico de un tumor ya no volverá a suponer la destrucción de la rutina del paciente, el cambio total de su vida o el luto, que aún hoy es demasiado frecuente, de los familiares. Esperemos que corran cambios paralelos en la sociedad, de tal modo que todos los pacientes en todas las regiones del mundo tengan acceso al mismo tipo de tratamiento y a la misma calidad en la atención médica, y que no existan diferencias debidas a la raza, la ideología o el estatus económico. Acabar con el cáncer supone crear una sociedad más justa e igualitaria.

En los próximos años, como manifiesta Anne Boyer en *Desmorir*, para una paciente con cáncer resultará mucho menos difícil hacerse cargo de la enfermedad y de sí misma a la vez. Y así nos alejaremos del adagio de Voltaire: «Los médicos inyectan medicamentos de los que saben poco en cuerpos de los que saben menos para tratar enfermedades de las que no saben nada».

1
LOS ÚLTIMOS DÍAS DE SONTAG, FREUD Y BORGES

En el comienzo de su breve ensayo *La enfermedad y sus metáforas*, Susan Sontag, que padeció cáncer tres veces y que escribió sobre esta enfermedad con una libertad, erudición y maestría como no se había visto hasta entonces, nos advierte de que todos, en algún momento u otro, estaremos enfermos:

> A todos, al nacer, nos otorgan una doble ciudadanía, la del reino de los sanos y la del reino de los enfermos. Y aunque preferimos usar el pasaporte bueno, tarde o temprano cada uno de nosotros se ve obligado a identificarse, al menos por un tiempo, como ciudadano del otro reino.

La mayoría de las personas tienen la percepción de que unas enfermedades son peores que otras. En algunos casos, esto se debe a la gravedad de los síntomas, a la pérdida de la calidad de vida o a la invalidez física o mental que infringen. En otras ocasiones, las enfermedades, que pueden o no conllevar estos síntomas, están teñidas por un estigma que agranda el significado real de estas dolencias.

Hay momentos de la vida que, una vez vividos, se hacen imborrables. Son una imagen, o una serie de ellas, que queda fijada en la retina para siempre, de tal modo que si hoy nos preguntasen dónde nos encontrábamos o qué hacíamos cuando eso ocurrió, aunque hubieran pasado muchos años desde aquella vivencia, descubriríamos que recordamos con claridad

los detalles, las circunstancias. Me acuerdo de un día en que Cande y yo entrábamos en el hospital sobre las nueve de la mañana —era un poco tarde porque habíamos trabajado en el laboratorio hasta la madrugada— y descubrimos un grupo de personas mirando con gestos de agobio y hasta de terror una de las televisiones del pasillo. Preguntamos qué ocurría y un cirujano que pasaba junto a nosotros nos dijo: «Sea lo que sea, no es nada bueno», y siguió caminando. Fue entonces, mientras aún se mantenía el eco de aquellas palabras, cuando en la pantalla del televisor aparecieron las Torres Gemelas de Nueva York. Los aviones acababan de estrellarse contra ellas y estaban en llamas. El shock que sufrimos en aquel momento hizo que el mundo se detuviese por un instante, que todo gravitase en torno a aquella situación de la que éramos testigos y de la que no queríamos serlo, pero no podíamos escapar. Miedo, rabia e impotencia. Así nos sentimos. Y así, precisamente así, se sienten muchos pacientes cuando les dan el diagnóstico de cáncer: miedo por aquello a lo que asocian esta enfermedad; rabia, porque nunca es buen momento para estar enfermo; impotencia, porque no saben qué va a suceder y dudan de que se pueda hacer nada para solucionar el problema. Algunos se quedan bloqueados, incapaces de hacer vida normal durante días. Caminan entre sus familiares y amigos, atienden algunas de sus rutinas, pero su mente está en otro sitio. Su mente gira alrededor de varias preguntas: ¿qué va a ser de mí?, ¿qué va a pasar con mis hijos?, ¿cómo se las arreglará ahora mi pareja?

En muchos casos ocurre el fenómeno psicológico del análisis parálisis: el shock se debe a las emociones que suscita el diagnóstico, más que al conocimiento que tiene el paciente del pronóstico concreto de su enfermedad. Esta gran carga emocional consigue que la enfermedad se convierta en mucho más que un trastorno físico. Para numerosos pacientes, durante esos primeros instantes, las palabras del médico les hacen ser

conscientes de la muerte. Es un sentimiento irracional que muchas veces no concuerda con el conocimiento que hoy en día se tiene sobre el cáncer ni con la multitud de terapias que pueden usarse ni con la mejora del pronóstico que tienen muchos tumores desde hace algunos años. El paciente ni siquiera se plantea, al menos en ese primer momento, si el diagnóstico es correcto, si el médico puede tener dudas, si necesita confirmarse, si debería acudir a otro especialista para tener una segunda opinión. Todo eso es demasiado racional para ser concebido por una mente que haya naufragado en las emociones, esas emociones que pueden llevar incluso a la reflexión de que se está sufriendo un castigo por un delito que no existe. Por otro lado, algunos pacientes comienzan inmediatamente a sentirse, sin razón alguna, culpables: ¿qué he hecho mal?; ¿por qué me salté la colonoscopia?; no hice suficiente ejercicio; no tomé la vitamina E, como me dijeron; es el café, seguro que es el café, tomo demasiado.

Sea cual sea la reacción, tanto para los flemáticos como para los más racionales, la vida cambia en ese instante (en un «instante normal», que diría Joan Didion). La vida deja de ser lo que era antes de ese momento. Y el periodo que comienza, y a veces lo hace entre lágrimas, está lleno de inquietud («es una enfermedad incurable»), preguntas («¿debería buscar otro hospital?»), negación de la situación («debe de haber un error»), temores («se me caerá el pelo, perderé la potencia sexual») y desesperación («va a dar igual que siga o no el tratamiento»). La percepción del paciente puede ser algo perturbadora; parecido a despertar en medio de una pesadilla: «esto no puede estar sucediéndome a mí».

El diagnóstico de cáncer pone, es inútil negarlo, a la muerte en contexto. Saca su fantasmal imagen del armario, guadaña incluida. Vamos a morir, y vamos a morir en un determinado número de días. Nos olvidamos de que íbamos a morir de todos

modos. Y de que nunca hemos sabido cuántas horas nos quedaban de vida. Pero el paciente siente que el médico ha sacado la muerte del ataúd de las abstracciones y nos la ha plantado delante de la cara como una realidad sólida y dura. El diagnóstico es una lanza de acero. Una lanza que se nos clava entre los ojos. El médico no ha pronunciado un diagnóstico, nos ha dado un veredicto y una sentencia. Juez y verdugo. La sala del hospital es la celda de los condenados a la pena capital. El caso es que todo esto que siente la persona diagnosticada ni es necesario ni le va a ayudar a solucionar su problema. Y cada día hay menos pacientes que se toman esta noticia de un modo tan trágico.

Lo que he contado hasta ahora está basado en mi experiencia con pacientes y también en lo que los pacientes de otros médicos han escrito sobre sus propios sentimientos. Una de esas personas lo hizo en un momento en el que fue diagnosticada de un cáncer de mama. Se trataba de un cáncer agresivo y en estado avanzado, tanto que los médicos pensaron que habían llegado demasiado tarde para poder curarlo. Hablo de Susan Sontag. Después de tener su diagnóstico y su sentencia de muerte, Sontag escribió un libro que ha influenciado sobremanera la visión que tienen del cáncer tanto los médicos como los pacientes. Ese ensayo se titula *La enfermedad y sus metáforas*.

Hay quien dice, y sus parejas lo confirman, que era difícil convivir con ella. Sus amantes la tildan de ser una abusona, pero yo, que solo la conozco a través de sus escritos, me fascina como pensadora, y el hecho de que haya muerto de cáncer hace que la mire con mayor simpatía y admiración.

Sontag fue una autora prolífica que publicó cuatro novelas, cuatro obras de teatro, dos guiones de películas y decenas de ensayos —muchos de ellos muy populares—, y fue también una activa defensora de los derechos humanos. Era una intelectual

influyente, y su relación sentimental con la no menos famosa Annie Leibovitz, fotógrafa especializada en los retratos de artistas y personalidades, contribuyó a convertirla también en una celebridad a nivel social.

Otros ensayos y novelas de Sontag, como *Sobre la fotografía*, son tal vez más conocidos o están mejor considerados por la crítica, pero como médico, *La enfermedad y sus metáforas* (1978) —al que seguiría, *El sida y sus metáforas*, escrito tras ser testigo de la muerte por sida de varios amigos— ha estado presente entre mis libros y se ha colado varias veces en mis conferencias científicas.

Esta obra, escrita por Sontag mientras padecía cáncer de mama, es un esfuerzo inmenso que trata de eliminar los mitos que rodean ciertas enfermedades, y sobre todo el estigma que rodea al cáncer, al que la autora compara con el que se asoció durante siglos con la tuberculosis (aunque según ella el cáncer sale mucho peor parado en este sentido). Sontag analiza primero la causa del estigma de la tuberculosis. Para ella, más que el hecho de que fuese una enfermedad contagiosa, su causa es el misterio que la rodeaba, los síntomas que producía —especialmente la consunción— y su asociación con la muerte inevitable.

Algo parecido ocurre con el cáncer, una enfermedad a la que el desconocimiento de su origen convertía en misteriosa en el peor sentido de la palabra, es decir, en *maligna*. Este misterio impedía en ocasiones —hablo de cuando Sontag escribió su libro— que muchos pacientes supieran que existían tratamientos que podían ser muy eficaces. Este misterio que rodea al cáncer (y creo que Sontag a veces alude a este término como cuando decimos que una película es de misterio, pero en realidad estamos refiriéndonos a una película de terror) no se debe solamente a que sea una enfermedad mortal.

Otras enfermedades tan mortales como la tuberculosis o el

cáncer no se ven envueltas en ese misterio, como es el caso de las de corazón. La gente no evita a las personas con enfermedades cardiovasculares, no las margina socialmente, no elude comentar que su marido ha tenido un infarto o que su hermana padece angina de pecho. Las enfermedades del corazón se entienden, se sabe que son un fallo mecánico (como dice Sontag), es fácil de asimilar, no hay misterio en ello. Y además no están asociadas a un estigma. Con el paso de los años, el ensayo de Sontag se ha convertido en un clásico y la tuberculosis y el cáncer cada vez son enfermedades menos misteriosas.

Entender la situación acaba con el misterio y el estigma, y cada vez son más los aspectos del cáncer que se conocen. El médico no está alejado del paciente, el argot médico se puede traducir y las explicaciones y recomendaciones llegan a la persona con cáncer envueltas en un aura académica nada críptica. Las causas del tumor, como las de cualquier otra enfermedad, a veces se conocen y otras veces no pueden definirse con certeza. Una vez diagnosticada la enfermedad, los especialistas proveen el tratamiento más estudiado y mejor definido por médicos y científicos. Ciertos tipos de tumores pueden curarse, y además nada es incurable: hay pacientes que sobreviven a enfermedades consideradas letales. El misterio y el estigma están siendo reemplazados por el conocimiento y la esperanza.

La enfermedad y sus metáforas trata también de acabar con el sentimiento de culpa que sufren algunos pacientes. Este sentimiento, tan paradójico, a menudo es promovido por los estamentos encargados supuestamente de mantener la decencia de la sociedad, como los políticos o los líderes religiosos. Hace poco leí que Isaac Asimov contrajo sida debido a una transfusión de sangre en un hospital de Nueva York. Debido al estigma que acarreaba la palabra «sida», mantuvo el

diagnóstico en secreto para evitar la discriminación, los ataques y las calumnias que podría sufrir, no solo él, sino también su familia.

Joan Didion y Susan Sontag estudiaron cómo difuminar aspectos periféricos de la visión del luto y el cáncer para poder superarlos con una mayor facilidad. Si la escritora Joan Didion, tras fallecer su esposo, tuvo que eliminar el pensamiento mágico para superar el luto, en Susan Sontag la enfermedad se agiganta con las metáforas y, por eso, si queremos acabar con el cáncer hay que acabar primero con sus metáforas: «Lo que quiero demostrar es que la enfermedad no es una metáfora, y que el modo más auténtico de encarar la enfermedad —y el modo más sano de estar enfermo— es el que menos se presta y mejor resiste al pensamiento metafórico».

El modo más sano es atender a la realidad. La verdad no solo nos hace libres, sino que también nos presenta un escenario en el cual tendremos que tomar decisiones y adoptar nuevas actitudes. Decisiones y actitudes que no deben estar influenciadas por leyendas negras o trampas en el vocabulario que creen la sugestión de que las cosas son peor de lo que son. Este convencimiento llevó a Sontag a investigar sobre la naturaleza de las metáforas. Primero en general, y luego centrándose en el significado de las metáforas del cáncer. Su misión no tiene un sentido simplemente semántico porque, como veremos, el vocabulario, que nunca es neutral, puede condicionar positiva o negativamente a los pacientes frente a su enfermedad, favoreciendo o impidiendo que se tomen las decisiones correctas.

En sus esfuerzos para definir la metáfora, Sontag lleva su investigación al inicio, a la *Poética* de Aristóteles. Para el filósofo griego la cosa es simple: una metáfora es dar a una cosa el nombre de otra. Las mariposas del alma, por ejemplo, eran las neuronas, para Santiago Ramón y Cajal. Pero además

de tener un sentido poético, la metáfora es una herramienta para comunicar ideas de un modo muy efectivo. De hecho, gran parte de nuestro conocimiento, incluyendo el científico, se transmite mediante el uso de metáforas. Por otro lado, las metáforas se esconden bajo ciertos eufemismos, también de ciertas expresiones, que envilecen la verdad. A veces, sobre todo en el mundo de la enfermedad, las metáforas son necesarias porque el conocimiento médico es demasiado frío para explicar lo que siente el paciente, o porque falta el vocabulario apropiado para transcribir la jerga profesional al nivel de la calle. Virginia Woolf, en su ensayo *Estar enfermo*, ya apuntó que el vocabulario, que es tan rico para expresar los sentimientos de cualquier otro tipo, es deficitario cuando se refiere a expresar síntomas o enfermedades:

> La pobreza del lenguaje obstaculiza la descripción de la enfermedad. En el idioma inglés, que puede expresar los pensamientos de Hamlet y la tragedia del rey Lear, no hay palabras que describan el escalofrío o la migraña; el lenguaje ha crecido en una sola dirección. La más simple alumna enamorada tiene a Shakespeare y a Keats para hablar por ella; pero si a un enfermo se le ocurre describirle al médico su dolor de cabeza, el lenguaje se marchita de inmediato.

Las metáforas quizá deban cubrir ese hueco, pero también son útiles porque permiten interpretar de un modo sofisticado los hechos. Y las interpretaciones suelen ser más potentes —y más cuando se está enfermo— que los hechos por sí mismos. En este sentido, Friedrich Nietzsche llegó a comentar que no hay hechos, solo interpretaciones. Y ese es el papel de la metáfora: la interpretación, más o menos gráfica, de la realidad, de lo que sucede en el mundo real. O de lo que aparentemente sucede. La metáfora ofrece una trasposición fácilmente entendible de este mundo físico al universo intelectual, donde los símbolos son un instrumento frecuente del trueque entre el hecho y su

interpretación.

Si nos paramos a pensarlo, enseguida nos daremos cuenta de que es difícil transmitir información de manera eficaz sin emplear algún tipo de metáfora, o incluso elaborar discursos prolongados sin un lenguaje metafórico. La metáfora, por ejemplo, es la compra, no el sentimiento. Por lo tanto, los anuncios de televisión —en los que la compra de un coche es la metáfora de la felicidad, una colonia, del amor, y una vitamina, de la salud— están diseñados por expertos en metáforas que cuelan de manera subliminal mil y un mensajes que se saltan los filtros de la lógica y el sentido común de nuestra mente racional. Para Leopoldo Lugones, como nos cuenta Borges, la cosa estaba clara: las palabras no son otra cosa que metáforas muertas. A pesar de su valor fundamental y su inevitable uso en la comunicación efectiva, eso no quiere decir, nos advierte Sontag en *El sida y sus metáforas*, que todas las metáforas sean aceptables. De hecho, algunas pueden desdibujar la realidad y ofrecer una visión perjudicial de hechos que son, cuando la metáfora no se utiliza, más simples y menos problemáticos.

Como he comentado, he empleado los libros de Susan Sontag incluso en mis charlas científicas porque siempre es bueno resaltar que trabajamos con metáforas cuando hablamos de muchos conceptos de ciencia. Y también porque Sontag expone las metáforas que sirven de raíz a los estigmas que penalizan a los pacientes con enfermedades como la tuberculosis, el sida y el cáncer. Tuberculosis, sida y cáncer. ¿Soy yo solo quien siente un escalofrío al pronunciar estas tres enfermedades juntas? Voy a ponerlas en letras mayúsculas a ver qué pasa: TUBERCULOSIS, SIDA y CÁNCER. Incluso un médico y un científico veterano como yo no puede evitar la respuesta instintiva. En mi práctica clínica, que comprende poco menos de una decena de años, comprobé en muchas ocasiones la existencia del estigma en esas tres enfermedades. En la década

de los ochenta, por poner un ejemplo, las planchetas donde anotábamos las órdenes médicas y los tratamientos de los enfermos de sida eran marcadas con un círculo rojo. En cuanto al cáncer, hasta hace bien poco era un diagnóstico que se le ocultaba al paciente. Así lo recomendaban las autoridades sanitarias. Se había llegado a pensar que el hecho de que el enfermo supiera que sufría la enfermedad o que tan solo oyese la palabra «cáncer» contribuía a la aceleración hacia la muerte. Ese era un pensamiento que defendíamos los médicos hasta hace bien poco. Incluso los hospitales monográficos especializados en cáncer dudaban si llamarse «centros oncológicos». En España, he de decir con pena, el estigma duró más años y fue más intenso —y aún no ha desaparecido del todo— que en mi patria de adopción, Estados Unidos, donde al cáncer se le da desde hace tiempo el mismo trato que al resto de las enfermedades, y hasta mi hospital lleva con muchísimo orgullo la palabra «cáncer» en su nombre, en la fachada más grande y más alta.

A los cuarenta y tres años, en 1965, cuando se encontraba en el pico de su actividad intelectual, Sontag fue hospitalizada con el diagnóstico de cáncer de mama en estadio IV. En el momento del diagnóstico, el tumor se había extendido al menos a treinta ganglios. Esa extensión indicaba que tenía menos de un 10 por ciento de posibilidades de vivir más de dos años. Cuando exigió saber la verdad —desde el primer momento decidió ser una enferma y se negó a ser una víctima —, le comunicaron que le quedaba poco tiempo de vida. ¿Alguna posibilidad de que el diagnóstico estuviese equivocado? No. ¿Podía curarse? No. ¿Había alguna terapia que pudiera retrasar el trágico desenlace? Quizá sí, pero no por mucho tiempo. Y entonces ocurrió algo que han sentido otros pacientes con cáncer antes y después de ella: decidió que iba a vencer al cáncer y revelarse contra esa nefasta predicción, y se

negó a aceptar su sentencia de muerte más o menos inminente. Susan decidió que iba a curarse.

Una resolución tan firme como irracional. No había base para ello. Sus médicos no la escucharían. A no ser que les hablase con su mismo vocabulario. Así que Susan comenzó a investigar su enfermedad. Por entonces no existía Google ni internet, la búsqueda en los tiempos de Susan era más complicada, pero Annie, inmediatamente y sin ninguna crítica, aceptó la convicción de su pareja de que iba a vencer al cáncer. Las dos juntas encontrarían la cura, y juntas se dispusieron a estudiar la enfermedad y a indagar entre los tratamientos experimentales más audaces.

Annie localizó a un oncólogo en París que, después de examinar la historia clínica, le comunicó a Susan que no pensaba que su caso fuese tan desesperado como le habían dicho los otros especialistas. Esta fue la primera luz que veían a la salida de un túnel que cada día que pasaba se hacía más negro.

La idea de la curación se reforzó de tal modo que, desde entonces, las dos mujeres no aceptaron ningún tipo de información que ocasionara desánimo. Susan volvió a Nueva York con los nuevos datos y discutió nuevas estrategias junto a su equipo médico. Librada de todo paternalismo, se convirtió en un jugador más en el equipo que peleaba por su curación. Esta actitud, innovadora entonces, fue premonitoria de lo que sucedería unos pocos años más tarde, cuando el paciente pasó a ser parte de las personas que toman decisiones sobre su enfermedad. Susan planificó y se sometió a la alternativa más dura que le ofrecían para tratar su cáncer. Primero llegó la cirugía, una mastectomía radical mediante la agresiva técnica quirúrgica Halsted. Después llegó un tratamiento extraordinariamente agresivo de quimioterapia. Pero, terminado el tratamiento, el cáncer entró en remisión. Susan se

había salido con la suya. Los médicos estaban asombrados: su valentía, resolución y lógica les había convencido de que estaban tratando con una persona especial. El resultado, inesperado, difícilmente reproducible, se debía a su tenacidad e inteligencia; el papel del equipo médico había quedado reducido a un instrumento que ella había usado de modo fenomenal para curarse. Una vez que el cáncer estuvo en remisión, Susan también pensó que era especial. Y al menos desde el punto de vista de las estadísticas, lo era. Y entonces se vio libre de su cáncer de mama durante treinta años.

En *La enfermedad y sus metáforas*, la autora critica la ubicuidad y omnipresencia de estas formas gramaticales en el cáncer (y en otras enfermedades como tuberculosis, sífilis, lepra y gangrena) y propone que es necesario, al menos para los pacientes, la evaluación crítica seguida de la eliminación, si es posible, de las metáforas más dañinas añadidas a la enfermedad. Según ella, estas metáforas no solo mantienen el mito y la superstición que rodea al cáncer cuando se aplican a la enfermedad, sino también cuando se utiliza la palabra «cáncer» para describir situaciones desastrosas en otros ámbitos, como el social o el político. Si los males del mundo son vistos como un cáncer, ¿qué pensará una persona al oír ese diagnóstico?

Los mitos y metáforas del cáncer han impedido también una comunicación directa y clara entre el enfermo, sus familiares y su médico.

Como en el caso de la tuberculosis, Sontag comenta que el cáncer se ha hecho sinónimo no de enfermedad, sino de la muerte misma. En eso el cáncer difiere de la tuberculosis. Aunque se trata de dos males que tienen cierto parecido, al menos en cuanto al miedo que suscitan entre la población, en el pasado la tuberculosis tenía un halo romántico y era frecuente protagonista de novelas y óperas. Había algo de

poesía en morir de tuberculosis, una muerte que, según la mitología de la enfermedad, agigantaba la belleza de quienes la sufrían. Durante el Romanticismo, por ejemplo, el paradigma de la belleza femenina era una mujer delgada, débil y pálida, y esas eran también las características de las jóvenes tuberculosas.

El cáncer ni ha tenido ni tiene atributos estéticos, y la muerte aparece entre el dolor y las secuelas dejadas por la cirugía, que en ocasiones incluye amputaciones (y algunas especialmente traumáticas, como las del cáncer de huesos, el de mama o el de colon). En las esquelas se sigue evitando mencionar el cáncer como causa de la muerte. En su lugar se utilizan eufemismos, siendo uno de los más comunes «sucumbió a una larga enfermedad», o incluso «falleció después de una larga lucha contra una enfermedad». El diagnóstico no solo se evita en la esquela, sino que a veces se le oculta al paciente y también a la sociedad, como si fuese algo de lo que hay que avergonzarse. No hay poesía en el cáncer, pero tampoco es cierta la imagen que la ignorancia y la superstición han construido de esta enfermedad en el pasado.

Sontag anticipó que, en el futuro, debido a que se descubrirían las causas del cáncer y los tratamientos serían más efectivos, el uso del cáncer como metáfora disminuiría o desaparecería, pero la verdad es que han pasado ya más de cincuenta años después de la publicación de su ensayo (que sigue tan actual y tan vivo hoy) y el cáncer es todavía una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El empleo de sus metáforas sigue siendo un problema para algunos pacientes, porque perpetúan el mito y la superstición que rodean a esta enfermedad.

En *La enfermedad y sus metáforas*, la estadounidense explora varias categorías de estas figuras retóricas, incluyendo las que se refieren a la personalidad como causa de la enfermedad, a la

enfermedad como castigo y a las que utilizan el vocabulario de la guerra (por ejemplo, la «guerra contra el cáncer» declarada por Nixon). En cuanto a la personalidad como causa de enfermedad, Sontag reconoce que se trata de una herencia de las teorías de Freud, que implican que existe una personalidad que origina el cáncer o que uno se enferma porque quiere enfermarse o porque se ha rendido ante las dificultades de la vida; todo ello no ayuda al enfermo a entender la realidad y a mantener la actitud adecuada. En algunas ocasiones la relación del cáncer con la melancolía o la depresión implica que el enfermo sea culpable de sufrir cáncer o de que el tratamiento no esté siendo efectivo. Naturalmente, todos estos espurios argumentos deben ser juzgados con cierta benevolencia teniendo en cuenta que en la época no se conocían las causas del cáncer, pero hoy en día pueden resultar razonamientos ofensivos. Nadie es responsable de tener un tumor, la causa no está en nuestra personalidad y tampoco radica en que queramos enfermarnos ni que no nos curemos porque no queramos. Los tratamientos tienen o no efecto sin importar la visión que el paciente tenga de la vida o del estado mental en el que se encuentre. Tener una actitud positiva ayuda a sobrellevar la sintomatología y los efectos del tratamiento, pero uno puede curarse perfectamente teniendo una actitud del todo negativa, siempre y cuando siga a rajatabla los consejos y tratamientos recomendados por el médico.

Otro tipo de metáfora consiste en afirmar que el cáncer no solo pone en peligro nuestras vidas, sino que va más allá y se convierte en la representación misma de la muerte. Cáncer igual a muerte, esa es la ecuación. De nuevo, la afirmación es falsa, porque muchos pacientes viven con cáncer durante decenas de años —incluyendo a Sontag— y porque establecer esta falsa equivalencia indica que los tratamientos no tienen eficacia, algo que únicamente podía defenderse antes de

mediados del siglo XX, cuando solo la cirugía era considerada un tratamiento eficaz. Hoy en día, sin embargo, muchos tumores tienen tratamientos efectivos y no comprometen la vida del paciente.

Entre las metáforas que más empleamos, incluyendo oncólogos y pacientes, encontramos aquellas que explican el cáncer y su terapia usando un vocabulario militar o directamente extraído del ámbito de la guerra. Según Sontag, las metáforas bélicas referidas a la enfermedad comenzaron a utilizarse hace mucho tiempo. En el siglo XVII, el poeta inglés John Donne empleó la metáfora de un cañón para explicar cómo la enfermedad destruye nuestra salud. Es, sin embargo, con el avance de los conocimientos médicos cuando las metáforas militares adquieren más popularidad. Para Sontag, los descubrimientos de Rudolf Virchow en el siglo XIX, cuando se definen por primera vez de modo científico los tumores, se explican en ocasiones con un vocabulario de guerra que ha persistido en nuestros días. Actualmente, comenta Sontag, los tumores «infiltran» e «invaden» los tejidos y acaban «colonizando» otros órganos. Contra esa estrategia solo cabe «contratacar» y, si es posible, aumentar las «defensas» del organismo. En caso necesario, los tumores pueden ser «atacados» con una quimioterapia agresiva o «bombardeados» con rayos y fotones. Y siempre hay que estar pendiente de que el cáncer, aunque entre en remisión, no prepare «un nuevo asalto», porque —dicen— pese a que se ganen batallas, es difícil ganar la guerra. Y todo este vocabulario y estas metáforas bélicas, según Sontag, acosan al paciente llenándolo de miedos y de inseguridades, haciéndole sentirse una víctima, más que un enfermo:

> A grandes males, grandes remedios, dice la sabiduría popular, y el remedio —aquí la quimioterapia, las radiaciones— suelen ocasionar

> estragos mayores en un cuerpo de por sí ya vulnerado. La noción de batalla, esta militarización del cuidado médico, se acompaña de una imagen de degradación corporal inevitable. El cáncer deja entonces de ser una enfermedad más, para convertirse en la metáfora ideal de la degradación física: una enfermedad que corroe, carcome y transforma el aspecto del individuo. La metáfora que militarmente describe la descomposición orgánica tiene como primer efecto hacer del enfermo un paria, señalarlo como presa de un caos interno que ineluctablemente acabará con sus días. Ante este panorama, el enfermo alberga sentimientos de culpa, consciente de que en una sociedad entregada de lleno al culto del bienestar y mejoramiento físicos su papel es muy marginal y su presencia incómoda porque es un vivo recuerdo de la falibilidad del género humano.

También está la ya comentada expresión «guerra contra el cáncer», que declaró el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense durante la presidencia de Nixon, así como la «lucha contra el cáncer» propuesta por muchas fundaciones y organizaciones, tanto no gubernamentales como estatales. Se habla, y esto sí que no es nada bueno, de que los pacientes han de luchar contra el cáncer, deben derrotarlo. De esta manera, la enfermedad pasa a ser un enfrentamiento en el que el cáncer es el enemigo y los pacientes son las víctimas o los supervivientes. Incluso se habla de «héroes» (a mí me gusta hablar de héroes, pero quien esté libre de pecado que tire la primera piedra). El problema de llamar a un paciente «héroe» es que podría dar a entender que existe la posibilidad de que otros (que no son héroes) no hayan luchado lo suficiente para «derrotar» al cáncer. Esto es colocar la responsabilidad —aunque sea indirecta o metafóricamente— de la curación o la mejora en la voluntad y la determinación del individuo: voluntad de héroe o de perdedor. En realidad, cómo vayan las cosas dependerá de la naturaleza del tumor, de los tratamientos y de las medidas médicas complementarias. Hay que eliminar la idea de que solo

los «guerreros», aquellos que luchan de modo denodado, sobreviven. Es un argumento bienintencionado, no hay duda, pero no es verdad. No hay lucha. En el mundo de la medicina moderna los médicos deben esforzarse al máximo, pero el paciente no tiene que «luchar» por su vida (ni sabe ni puede). Como en el caso de una neumonía o de una artritis, el enfermo debe seguir pautas de tratamiento establecidas. Eso es todo. No hay épica en el cáncer. No hay que añadir más drama que el que genera la enfermedad, cualquier enfermedad, incluidas la tuberculosis, el sida y el cáncer.

Sontag nos advierte de que estas metáforas relacionadas con las batallas podrían justificar intelectual y moralmente los tratamientos más agresivos: todo está justificado en la lucha feroz contra el enemigo, si con ello se salva la vida del paciente. Es la guerra y vale todo. Hemos de contestar al fuego con fuego.

Las metáforas que parten de la ciencia ficción son todavía más escalofriantes. Ahí tenemos al cáncer representado como un «alien», un ser monstruoso construido por mutaciones que vive dentro de nosotros, que nos domina, nos ha secuestrado y nos quiere asesinar. Como en el clásico cinematográfico *La invasión de los ladrones de cuerpos*, el cáncer se apodera de nosotros por completo. Las metáforas de los alienígenas encuentran apoyo en que el tumor es un tejido «mutante», que invade el cuerpo y lo transforma en otro ser. Mutaciones que convierten a una persona en un monstruo de ciencia ficción. Esas temibles mutaciones que, en novelas baratas y caras, generaban hace años todo tipo de pesadillas extraterrestres y terrestres. Mutantes X que no eran aceptados por la sociedad, por los humanos corrientes.

Y cuando el tumor es un «alien mutante», se iguala en ocasiones al mismo demonio, Lucifer, el Maligno. Esa es quizá la metáfora más predominante: cáncer como ente maligno. Una

metáfora que se ha infiltrado en el vocabulario de médicos y oncólogos de un modo que parece que será imposible desarraigarla. «Dígame doctor, ¿es maligno?». Metáforas que llenan el subconsciente (suponiendo por un momento que existe dicha realidad más allá o más abajo del consciente) de médicos y pacientes. «Ha tenido suerte, su tumor es benigno». Según Sontag, en la mitología del cáncer, estar enfermo es estar poseído por un ser maligno. Por ello, algunos pacientes (más en el pasado que hoy en día, aunque la costumbre no ha desaparecido) se han llegado a entregar a prácticas religiosas que han incluido el exorcismo. Procedimientos que nunca han dado resultado, pero a los que las metáforas daban sentido. A esta metáfora se une otra, la de la curación milagrosa. Porque el Maligno puede ser vencido si se reza a una santa o a un santo en particular. Incluso hay quien ha subido a los altares por curar milagrosamente un cáncer (y en este libro dedicamos un capítulo completo solo a estudiar esos «milagros»).

Muchas de las terribles metáforas que se usan al hablar del cáncer implican la falta de cura, pero también la vertiente pestilente de la enfermedad al añadir aspectos de repugnancia, desprecio y asco a la percepción general del enfermo y a veces a la que este tiene de sí mismo.

Su análisis de la metáfora «cáncer» se centró también en la extrapolación de esta palabra, o de esta idea, para definir situaciones políticas y sociales. Por ejemplo, cuando León Trotski afirmó que el estalinismo era «el cáncer del marxismo» o cuando los nazis consideraban a los grupos étnicos o sociales a los que dirigían su odio como una enfermedad, «un cáncer de la sociedad» que, como tal, debía ser extirpado. Todavía hoy en día —basta asomarse a los titulares de la prensa—, describir algo como un cáncer sugiere que es «malvado incondicional e irremediablemente» y constituye una «incitación a la violencia». El cáncer de la sociedad exige el uso de medidas

«severas». El cáncer puede ser el comunismo o el fascismo, depende de qué «médico» esté de guardia. Un buen ejemplo (uno de muchos) del uso de la metáfora —o del mal uso de la misma— lo podemos leer en el titular de un periódico de Ceuta (julio de 2021): «El fascismo es como un cáncer, cuando debes extirparlo no lo notas y cuando lo notas ya es tarde para extirparlo».

En la boca de los fascistas el cáncer puede ser el extranjero, el migrante, el judío, el homosexual, *el otro*. Y en la boca de los comunistas, es el empresario, el contrarrevolucionario, el revisionista, el burgués o el demócrata. La Banda de los Cuatro, un grupo de dirigentes del Partido Comunista de China, fue considerada un cáncer y sus miembros fueron encarcelados. En un artículo de opinión en *El País* publicado en agosto de 2019 se podía leer: «El comunismo es un sistema de gobierno totalitario, hoy convertido en un cáncer social que ha exterminado a millones de personas en el mundo».

Por otro lado, para algunos movimientos fundamentalistas cristianos, el islam es un cáncer que pretende invadir el mundo. Y para cada religión, las otras fes son en potencia un cáncer, y tanto en tiempos antiguos como en la actualidad intentan extirparlas.

Ni siquiera la propia Sontag, como reconoce en su libro, pudo resistirse al uso de la metáfora: «Yo misma escribí, en la enardecida desesperación por la guerra americana contra Vietnam, que la raza blanca es el cáncer de la historia humana».

El problema reside en que, en estos contextos, la palabra «cáncer» agranda el problema y suscita soluciones radicales, como el uso de la violencia. Si los extranjeros son un cáncer, golpearlos en las calles, incluso arrojarlos al mar, es una manera de proteger a la sociedad.

Ni siquiera cuando se usa con fines justos más aceptables

funciona la metáfora, porque siempre hay efectos colaterales perniciosos. La UNESCO ha calificado el racismo como el cáncer de nuestros días. En este caso, la poderosa metáfora podría ayudar a combatir esta lacra social, pero no mejora la perspectiva que el ciudadano debe tener del cáncer ni ayuda a considerarlo una enfermedad común y corriente, una enfermedad más. Es fácil estar de acuerdo con Sontag cuando afirma que los pacientes «no se benefician al escuchar que el cáncer se mencione constantemente como el epítome del mal». ¿Cómo se siente quien padece una enfermedad, cuyo nombre, es la peor cosa que puede ocurrirle no solo a un individuo, sino a toda la sociedad? Y no son solo los pacientes los que pagan por el mal uso de la metáfora «cáncer», algunos estudiantes de medicina e incluso médicos residentes temen pasar visita en los pabellones de oncología —tal y como lo cuenta el especialista Mikkael Sekeres en su superventas *When Blood Breaks Down: Life Lessons from Leukemia*—. Y es que, a pesar de los muchos años que dedican a estudiar y entender la ciencia y el tratamiento de la enfermedad en la facultad y en el hospital, aún conservan un miedo instintivo al cáncer, que en algunos se generó cuando miembros de sus familias fallecieron por esta causa a pesar de someterse a tratamientos muy agresivos y tóxicos. Muchos profesionales en formación han de superar el efecto de las metáforas para desmentir el popular error de que un diagnóstico de cáncer equivale a una sentencia de muerte.

También hay quien asimila el cáncer con aquello que le molesta o percibe como un problema: «el silencio crece como un cáncer», dice la canción «The Sound of Silence» de Simon y Garfunkel. Y en ocasiones, el uso de la metáfora roza el ridículo. Como para D. H. Lawrence, según cita Sontag, la masturbación es «el más profundo y peligroso cáncer de nuestra civilización».

Sontag, en *El sida y sus metáforas*, nos explica cuál fue su

intención al escribir *La enfermedad y sus metáforas*. Según refiere, escribió este ensayo:

> Porque desgraciadamente había comprobado una y otra vez que las trampas metafóricas que deforman la experiencia de padecer cáncer tienen consecuencias muy concretas: inhiben a las personas impidiéndoles salir a buscar tratamiento a tiempo y que hagan el esfuerzo necesario para conseguir un tratamiento eficaz. Me convencí de que las metáforas y los mitos matan (por ejemplo, infunden un miedo irracional a las medidas eficaces como la quimioterapia y fomentan la creencia en métodos totalmente inútiles como las dietas y la psicoterapia).

Sontag escribió el libro para, entre otros, los pacientes, a quienes ve aterrados por el diagnóstico y quiere darles un consejo que podría salvarles la vida. Piensa que a estos hay que decirles «que debían considerar el cáncer como una enfermedad muy grave pero no más que una enfermedad. No una maldición, ni un castigo, ni un motivo de vergüenza». No era el suyo un consejo paternalista, sino que estaba basado en la realidad científica y en la práctica médica. Sontag lo explica así: «Si bien el remedio no existe para todos los casos, más de la mitad de todos los casos de cáncer se curan con los tratamientos que ya existen». Una verdad como un templo.

El cáncer, en la modernidad, adquirió y adaptó los prejuicios de las enfermedades con estigma del pasado, desde la tuberculosis a la sífilis, desde la peste a la gangrena. Hay un magnetismo popular para el vocabulario destructivo, y en esa capacidad de estimular imaginaciones enfermas y crear discriminación y obscurantismo, quizá el cáncer solo ha sido superado por el sida, «cuya carga de estigmatización —menciona Sontag—, cuya capacidad de destruir una identidad es muchísimo mayor». En general, las metáforas que parasitan cáncer y sida convierten la enfermedad en algo que va más allá

del padecimiento, en algo mucho peor. «Da la impresión —concluye Sontag— de que las sociedades tuvieran necesidad de alguna enfermedad para identificarla con el mal». Y ahora le ha tocado el turno al cáncer.

Al final de la década de los sesenta, una psiquiatra llamada Elizabeth Kübler-Ross definió los estadios de reacción de las personas ante el advenimiento de la muerte en su influyente ensayo *Sobre la muerte y los moribundos*. Estos estadios eran, en orden cronológico: negación, ira, negociación, depresión y finalmente aceptación. En esa obra, la autora criticó la falta de sinceridad de los médicos con los pacientes que sufrían enfermedades graves como el cáncer. Decisiones como ocultarles el diagnóstico no solo agrandan el misterio y la amenaza de la enfermedad, sino que también resulta inútil porque, según Kübler-Ross, en la mayoría de las ocasiones los pacientes son capaces de reconocer la gravedad de sus síntomas y son conscientes de si se están muriendo o curando. Cuando Kübler-Ross escribió su ensayo, la sociedad ya comenzaba a plantearse el paternalismo exhibido por las generaciones de médicos que les habían precedido. El proceso de concienciación fue extraordinariamente lento. Y el libro de Sontag, que llegaría a los intelectuales, a los médicos y a los pacientes dos décadas más tarde, aún causaría asombro.

En 1999, más de veinte años después de padecer el cáncer de mama, Sontag fue diagnosticada de un tumor uterino, un cáncer, en principio, sin relación con el de mama. La pensadora, que no se había olvidado de sus experiencias, volvió a someterse a tratamiento, que incluyó otra vez la agresiva quimioterapia. Y con esta terapia consiguió de nuevo la remisión del cáncer. Como confesó a su hijo, la fusión de su fuerza de voluntad y su buena suerte había sido lo que la había curado de los dos cánceres padecidos en tres décadas. Es más, la socióloga pensaba, ingenuamente, que era capaz de

escaparse, como un gran Houdini, de las celadas que podía tenderle la muerte. No era inmortal, no llegaba a tanto, pero iba a vivir mucho más que otras personas. Pensaba que las implacables leyes de la naturaleza, incluso aquellas que colocan la muerte en el rango de lo inevitable, no se aplicaban del todo a ella; como había demostrado durante decenas de años, ella iba a ser la excepción. Ella era especial.

Este sentimiento de sentirse único tras superar una enfermedad no es exclusivo de Sontag. Sigmund Freud ya había cavilado sobre ello en *Reflexiones sobre la guerra y la muerte. Temas de actualidad* (1915):

> Para quienquiera que nos escuche, estamos desde luego dispuestos a sostener que la muerte es el desenlace necesario de toda vida, que cada uno de nosotros debe a la naturaleza una muerte y tiene que estar preparado para saldar esa deuda; es decir: la muerte es algo natural, innegable e inevitable. Pero en realidad solemos comportarnos como si las cosas fueran de otro modo. Hemos manifestado la inequívoca tendencia a apartar la muerte a un lado, a eliminarla de la vida. Intentamos silenciarla; y así [en alemán] tenemos el dicho: «Creo en eso tan poco como creo en la muerte». En la muerte propia, desde luego. Esta no se puede concebir; tan pronto intentamos hacerlo nos damos cuenta de que vivimos como observadores. La escuela del psicoanálisis postuló la tesis de que, en el fondo, nadie cree en su propia muerte, lo que equivale a decir que en el inconsciente cada uno de nosotros está convencido de su propia inmortalidad.

Sontag parecía estarlo. Durante todos esos años, decidió ignorar el peligro del cáncer y que existen personas que, debido a una serie de anomalías genéticas, parecen estar destinadas a sufrir más de un cáncer durante su vida. Que el tratamiento consiga su remisión o potencial curación no siempre conlleva que el tumor haya desaparecido completamente. Por eso hablar de cura en el cáncer es tan difícil: ¿cuánto tiempo debemos

esperar para estar seguros? Tampoco debe pensarse que, si se han tratado con éxito dos tumores, uno está vacunado y se encuentra a salvo de sufrir otro. En ocasiones, algunos pacientes sufren varios tipos de tumores a lo largo de la vida. Para algunos, pocos, lidiar con su cáncer se convierte en la tarea de Sísifo: no salen de una para entrar en otra. Una analogía de lo que representa el cáncer repetitivo en estas personas (y en aquellas otras que acaban desarrollando metástasis después de varios años de haber tenido el cáncer en remisión) puede encontrarse en cómo Franz Kafka describe la justicia en *El proceso*:

> Si es absuelto de esta manera, se le quita un peso de encima por el momento, eso no significa que la sentencia no continúe flotando sobre su cabeza y puede que, tan pronto como llegue otra orden de instituciones superiores, vuelva a colocar una sentencia sobre usted... Es otra vez posible, al igual que antes, obtener una maravillosa absolución. Tendrá que volver a aplicar todas sus energías al caso, y nunca ceder.

Como comentábamos antes, un paciente puede entrar en remisión de su cáncer y estar libre de la enfermedad durante muchos años, a veces toda la vida. En otros casos, un solo episodio de cáncer es, trágicamente, letal. En el caso de Sontag, después de haber sobrevivido al cáncer de mama en estadio IV en 1975 y al cáncer de útero en 1999, la escritora fue diagnosticada de un tipo de leucemia en 2004.

Su tercer cáncer fue descubierto cuando su trabajadora doméstica observó que tenía hematomas en la espalda sin que la escritora se hubiese dado ningún golpe. En marzo de 2004 fue diagnosticada de un síndrome mielodisplásico, un tipo de cáncer de la sangre. Esa primavera, como había hecho en las dos ocasiones cuando le diagnosticaron el cáncer de mama y de útero, Susan decidió aprender cuanto fuese posible de su nueva

enfermedad. Su piso se fue transformando en una pequeña biblioteca sobre el tema y en una provisional sala de consultas de hospital. Ella y un grupo de amigos navegaban por internet, ahora ya sí como los pacientes de hoy en día, buscando información. Así, investigó quiénes eran los mejores especialistas y los estudios clínicos más prometedores, tanto los que estaban en boga como de los que se conocía muy poco. El trabajo era enorme, los datos se acumulaban y era difícil analizarlos con tiempo, por lo que Susan contrató a una ayudante para que buscase, recopilase y organizase la información sobre la leucemia. Ella repasaba cuanto llegaba a sus manos, tomaba notas y subrayaba informes.

Pero su humor no era el mismo de cuando tuvo el cáncer de mama. El sentimiento de ser especial (como comentaría su hijo en artículos y entrevistas publicados después de su muerte) había desaparecido. Sontag se siente ahora vulnerable. Mortal. Quizá por primera vez en su vida. Le asusta tremendamente la soledad, y no tolera la oscuridad: en su habitación las luces han de estar siempre encendidas. Para combatir esa soledad quiere tener movimiento alrededor, sentir la energía de otras personas, e invita sin parar a visitarla a cuantos quieran y puedan ir.

Había que tratar su leucemia. Y basándose en sus notas decidió —se empeñó— que se le practicase un trasplante de médula ósea. Este tratamiento estaba considerado como experimental para los pacientes que tenían su enfermedad. Tampoco era recomendado para personas de más de sesenta años —y ella ya había cumplido los setenta—, pues la calidad de vida tras el trasplante no estaba asegurada. Ni las estadísticas ni las recomendaciones conservadoras de los médicos, que la urgían a aceptar que tal vez había llegado el momento de detener todo intento de tratamiento agresivo experimental, impidieron a la escritora recibir el trasplante,

que ciertamente empeoró su calidad de vida y no impidió su muerte, que sobrevino poco tiempo después.

Sontag quería vivir, encontraba absurdo que no se pudiese vencer a la muerte —la cual para ella era quizá otra metáfora más: el último estigma que debía eliminarse— y murió sin aceptar que ella, entre todos los seres humanos, no pudiera ser especial una vez más y continuar con su vida tras haber superado con éxito aquel contratiempo. Para Sontag la enfermedad era la noche de la vida, y se negaba a aceptar que a las pesadillas de esa noche a veces les sigue una noche más larga, donde es posible quizá soñar mejores sueños, descansar del dolor y alcanzar la paz, pero de la que es imposible despertar (no es verdad que el sueño sea el hermano menor de la muerte...).

Volviendo al lenguaje, nos recordaba Virginia Woolf en *Estar enfermo* que la interpretación de las palabras y el efecto que tienen en nosotros cambia cuando estamos enfermos:

> En la enfermedad, las palabras parecen tener una cualidad mística. Comprendemos lo que está más allá de su significado superficial, reunimos instintivamente esto, eso o aquello —un sonido, un color, un acento aquí, una pausa allá— que el poeta, que sabe que las palabras son exiguas comparadas con las ideas, ha desparramado en su página para evocar —cuando se les reúne— un estado de ánimo que ni las palabras pueden expresar ni la razón explicar.

Y es por esta especial susceptibilidad y sensibilidad que tienen los enfermos que debemos cuidar el lenguaje cuando hablamos con ellos, sobre todo cuando nos referimos a su enfermedad. Hay expresiones comunes, metáforas frecuentes, que no ayudan a guiar a los pacientes a encontrar de nuevo la senda de la salud. Con Sontag específicamente aprendimos

> que no hay nada más punitivo que darle un significado a una

> enfermedad, un significado que resulta invariablemente moralista. Cualquier enfermedad importante cuyos orígenes sean oscuros y su tratamiento ineficaz tiende a hundirse en significados. En un principio se le asignan los horrores más hondos (la corrupción, la putrefacción, la polución, la anatomía, la debilidad). La enfermedad misma se vuelve metáfora. Luego, en nombre de ella (es decir, usándola como metáfora), se atribuye ese horror a otras cosas, la enfermedad se adjetiva. Se dice que algo es enfermizo, para decir que es repugnante o feo.

Por lo tanto, a las metáforas del cáncer, «hay que ponerlas en evidencia, criticarlas, castigarlas y desgastarlas».

Le critican a Susan Sontag que nunca escribió «yo» y «cáncer» en la misma frase (tal como le recrimina Anne Boyer en los párrafos iniciales de *Desmorir*). Quizá sea verdad que sus ensayos resultan un poco fríos, escritos desde una prudente distancia intelectual. Y si por esta razón estilística, en los ensayos no cabía su yo, Sontag vivió su vida con total plenitud, con un ego rebosante y trató de saborear, con todas sus equivocaciones, lo bueno que la vida puede ofrecernos.

Y nos queda un mensaje fuerte y claro, que también reverberó en los ensayos de otra intelectual, feminista y activista por los derechos civiles, la afroamericana Audre Lorde, que murió de cáncer de mama: si tienes un cáncer, «tu silencio no te protegerá».

El cáncer de Sigmund Freud

Ochenta y tres años antes de que Sigmund Freud optase por la eutanasia, el fundador del psicoanálisis nacía en Moravia. Fumador empedernido —un hábito que aparece en muchas de sus fotografías, donde posa con el cigarro en la mano—, en 1923 se le diagnosticó un cáncer del paladar probablemente

relacionado con su tabaquismo.[1] En ese momento, la vida de Freud se vio marcada por la enfermedad, para la que durante dieciséis años probó diversos tratamientos, cada vez más agresivos, sometiéndose a radioterapia y a más de treinta operaciones en la boca. Huyendo de la subida al poder del nazismo, Freud, que era judío, se exilió a Londres en 1938. Un año después decidió optar por la eutanasia.

El primer médico de Freud, quien le diagnosticó el cáncer y le practicó la primera cirugía, había informado a un grupo de personas cercano al psicoanalista de la enfermedad que este padecía, pero sin informar al propio enfermo de la naturaleza de su dolencia. Al enterarse, Freud protestó enérgicamente y lo despidió. Gato escaldado, durante la primera entrevista con su nuevo doctor, cuarenta años más joven que él, quiso dejar las cosas claras con respecto al tráfico y contenido de la información sobre su diagnóstico, tratamiento y futuro. De ahora en adelante, ellos dos, médico y paciente, se hablarían con sinceridad y no se guardarían secretos. Además, Freud tomaría la decisión sobre cuándo y cómo moriría si la enfermedad seguía progresando, el dolor se hacía imparable y el médico pensaba que no existían posibilidades reales de recuperación. Esta vez el doctor accedió a todas estas peticiones. Esa fue probablemente la primera vez que Freud habló con alguien de una posible eutanasia.

Freud y su médico, Max Schur, establecieron una buena relación profesional y personal. No cabe duda de que el doctor admiraba muchísimo a su paciente y de que se preocupaba de él, no solo de su enfermedad. Cuando Hitler anexionó Austria, Schur recomendó a Freud exiliarse junto a su hija, Anna, a Inglaterra. Freud, al que se le había sugerido la posibilidad de suicidarse para evitar ser detenido e internado en un campo de concentración, accedió a huir cuando su hija fue detenida por la Gestapo para interrogarla durante un día entero. Al día

siguiente, y con una dosis letal de barbitúricos en la maleta para evitar la tortura de los nazis en caso de que fueran detenidos, salieron para Londres.

Los nazis habían etiquetado a Freud, del mismo modo que a Albert Einstein, de propagandista de la ciencia judía. Por ese motivo, aunque también utilizaron como un espurio pretexto el papel que Freud asignaba a la vida sexual, quemaron sus libros en público.

En Inglaterra, Schur continuó siendo el médico de Freud. La progresión del cáncer se había intentado controlar o enlentecer en el pasado con cirugías, pero en 1939 el tumor era inaccesible a la cirugía y Freud comenzó radioterapia. Este tratamiento, junto a las operaciones previas, produjo un daño tan grande en el hueso que la boca y la mandíbula de Freud exhumaban un olor pútrido. Este era tan fuerte que las personas se alejaban de él, e incluso su perro renunció a entrar en la habitación para visitarlo.

La enfermedad de Freud no mejoraba, el dolor se hacía intratable —hasta entonces había tomado solamente aspirinas para poder seguir trabajando—, y decidió recordarle a su médico el acuerdo al que habían llegado en su primera reunión. Este asintió. Pocas horas después, le comunicó la decisión a Anna, quien primero se negó, pero acabó aceptando. Schur le administró entonces a Freud la dosis final de morfina.

Freud pudo hacer lo que muchas personas no pueden: escoger el momento y el modo de su muerte. Desde esos tiempos las cosas han ido cambiando, pero la eutanasia sigue dividiendo a la opinión pública. Para algunos se trata de un asesinato y, como tal, lo consideran ilegal; o creen que es un suicidio asistido y por ello —muchas veces por motivos religiosos— se oponen a él. Y para otros es simplemente una muerte asistida por la medicina y piensan que no solo es aceptable, sino que debería ser legal, estar al alcance de todo el

mundo y cubierta por la seguridad social. Las mismas opiniones se reflejan en las diferentes políticas de cada nación (en España la eutanasia está regulada por ley desde 2021).

No hace falta decir, después del análisis que hemos hecho de las metáforas, que las palabras son muy significativas. Los nombres de las acciones, los nombres de las prácticas médicas son muy importantes. Y hay quien se opone a que se hable de «muerte digna». Piensan que este término lleva consigo una cierta dosis de manipulación —predispone al oyente a estar a favor y presupone que quien se opone es una persona obtusa o una fanática—. Ocurre lo mismo con la palabra «suicidio», que para algunos presupone la existencia de un pecado, la perpetración de un acto que se opone a la voluntad de un dios. Y más allá del vocabulario —aunque a veces las palabras lo dicen todo—, muchos ciudadanos quieren defender sus opiniones sobre el tema en cuestión con una determinación férrea e incluso violenta.

La ciudadanía debería poder decidir sin presiones (éticas, religiosas, etc.) sobre la eutanasia. Es un tema que deberían aprobar las cámaras legislativas, como sus representantes, y la decisión no debería recaer en manos ni de los jueces, que deben hacer que la ley se aplique, ni de los médicos, que han de seguir lo que exige la ley, les guste o no. En mi opinión, hay muchos casos en los que más allá de la ética debería aplicarse el sentido común. Pero hay que tener mucho cuidado, pues permitir que este tema progrese sin la vigilancia necesaria podría llevar a que se produjesen atropellos de todo tipo. Nunca es bueno, por ejemplo, dejar a otros, ya sean amistades, familiares o médicos bien intencionados, influir sobre una decisión que, en caso de que el procedimiento fuese legal, como en España, debería tomar exclusivamente el enfermo en pleno uso de sus facultades mentales.

«Eutanasia» es un vocablo compuesto por dos palabras

griegas: *eu*, que significa «bien» o «bueno», y *thanatos*, que significa «muerte». Por lo tanto, etimológicamente, «eutanasia» significa «buena muerte», y se aplica a las personas que se matan o se dejan morir para aliviar su dolor o su sufrimiento cuando ya no existen remedios para estos. Se habla de eutanasia voluntaria cuando el paciente la reclama. Este tipo es legal en varios países del mundo incluyendo España, Suiza, Bélgica, Colombia y Canadá. Cualquier otro tipo de muerte asistida es ilegal en todos los países del mundo.

Durante su juicio, Sócrates —según cuenta Platón en los *Diálogos*— afirma que morir puede ser mejor que estar vivo en ciertas circunstancias: no le asustaba la muerte. A mí tampoco me asusta, y no sé qué pensarán los lectores, pero me gustaría morir con dignidad. No quisiera que mi familia y mis amigos me viesen cuando una enfermedad, fuera el cáncer o cualquier otra, hubiera deteriorado mi personalidad tanto que ya no fuera reconocible, que me hubiera transformado en un vago recuerdo de lo que fui, y cada día supusiese veinticuatro horas de dolor.

Los últimos días de Borges

Jorge Luis Borges, uno de los mejores cuentistas y poetas de todos los tiempos, falleció en Ginebra, Suiza, debido a un cáncer de hígado. Unos meses antes había abandonado su querido y omnipresente Buenos Aires; lo hizo de puntillas, sin decírselo a nadie, y con el cáncer muy avanzado. Borges no quería molestar. Eso sí, no descuidó los papeles; uno debe despedirse del mundo con todos los asuntos en regla. Así que, antes de abandonar por última vez su patria de nacimiento (la patria de Borges es el mundo y los mundos que imaginaron Kafka, Chesterton, Kipling, Conrad, London y tantos otros),

decidió cambiar los términos de su testamento y luego, de camino a la estación final en Suiza, viajó a Italia. Su salud empeoró en Ginebra como ya le habían advertido los médicos, quienes no estaban de acuerdo con este cambio de clima. Y el 14 de junio de 1986, el que podría ser el mayor genio de las letras hispanas del siglo XX, falleció a la edad de ochenta y seis años.

Preocupado especialmente por el tema de la muerte, Borges la había descrito muchas veces. Creo que a él le hubiese gustado tener una muerte épica, no como la de Aquiles, sino como las de *El «Martín Fierro»*: alguien que se ve envuelto en una pelea justa en la que sabe que, a pesar de su intrepidez y valor, será herido de muerte. Así lo contaba en uno de sus mejores relatos, titulado «El sur»:

> Sintió, al atravesar el umbral, que morir en una pelea a cuchillo, a cielo abierto ya acometiendo, hubiera sido una liberación para él, una felicidad y una fiesta, en la primera noche del sanatorio, cuando le clavaron la aguja. Sintió que si él, entonces, hubiera podido elegir o soñar su muerte, ésta es la muerte que hubiera elegido o soñado. Dahlmann empuña con firmeza el cuchillo, que acaso no sabrá manejar, y sale a la llanura.

Su amigo y colega, Adolfo Bioy Casares, como hizo Thomas de Quincey con Kant, pero con más sensibilidad, menos precisión (o con una precisión mitigada por la compasión) y huyendo del detalle físico, nos dejó unas notas de un diario sobre los últimos días de Borges.

Según Bioy Casares, en noviembre de 1985 Borges aún se encontraba bien, era capaz de caminar sin ayuda y el médico, que sabía de la vida incluso más que de medicina, le recetó una copita de coñac por las mañanas. Eso, no cabe duda, le levantó el ánimo y le permitió bromear sobre la posibilidad de lo que él llamaba un «alcoholismo crepuscular». A finales de ese mes,

Borges hizo lo que creo que puede considerarse como un hallazgo literario por sí mismo, una pequeña joya. Él, que siempre había buscado metáforas nuevas, razonó sobre la expresión «valle de lágrimas», algo en lo que podía haberse convertido los últimos días de su vida, y llegó a la conclusión de que es una expresión equívoca, una expresión que no define realmente lo que se quiere decir con esa metáfora sobre los sufrimientos que supone una vida. Porque las lágrimas, cuando caen de los ojos en demasía y durante más de ochenta años, no forman un valle. Valle es una palabra que aparece en la frase como una sorpresa, una expresión sin un significado claro, que quizá tenga valor porque apunta a algo misterioso, pero que es incapaz de describir con propiedad lo que la vida representa. Y Borges, respetando completamente el espíritu de la metáfora «valle de lágrimas», propone otra para sustituirla, otra que además de valor literario aúna de un modo más racional el dolor y la tristeza que lleva consigo vivir. Borges propone sustituir «valle de lágrimas» por la expresión «río de lágrimas». Un trueque de palabras sencillo. Y genial. La vida, sobre todo cuando se está enfermo, es un río de lágrimas. No podemos evitar pensar que para Borges ese río, además, volvía a ser aquel río de Heráclito, aquel que representaba el fluir del tiempo, es decir, el paso de los días, esto es, el flujo de la vida misma entre la cortina de agua de las lágrimas. Borges había escrito sobre el río de Heráclito, mucho y bien, y aquí añade «lágrimas» —sinécdoque o metáfora—, a la palabra río, y el significado total como expresión de la vida, de lo que es la vida, sobre todo cuando se está a punto de morir de cáncer, toma sentido. Es una expresión, además, hermosa, que supera incluso la belleza de una aliteración que apenas se insinúa saltando de una erre en río a la otra en lágrimas. Un río de lágrimas por el que ya navegaban, en el caso del sabio argentino, las noticias de unos análisis que no traerían nada

bueno.

En enero del año siguiente Borges se da cuenta de que fallecerá. Será pronto y nadie tiene ninguna duda sobre ello. Su cáncer ha rebasado cualquier posibilidad de tratamiento. Decide ir a Suiza, pero antes debe arreglar sus papeles. Es importante para ser justo con quienes le rodean y también para poder mantener su obra viva cuando él se despida para no volver. Varios secretarios le ayudan con las facturas y la notaría, y con poner en orden sus poemas (había que destruir los que consideraba que no eran suficientemente buenos para ser inmortales). Antes de partir para Europa, se casa con María Kodama, su compañera de toda una vida de éxito literario. En mayo, ya en Ginebra, Borges llama a Bioy Casares para despedirse. A pesar de que amigos y familiares lo esperaban, no existe ya la posibilidad de regresar a Argentina. Su salud había sufrido el bajón definitivo.

Quienes entienden bien la enfermedad saben que escoger morir en un lugar alejado del ruido, y también de la familia y los amigos, no es tan descabellado como parece, que en esos momentos es mejor vivir en la mayor soledad posible, quizá acompañados de un corazón amante y un par de amigos. Se dice que Borges pudo presentir la presencia rígida y fría de la muerte unos días antes de fallecer: «Está aquí». Y escogió morir, desafiando su agotamiento —que en ocasiones le impedía hablar—, cantando tangos, riendo con sus compañeros, y dejó que le leyeran algunos de sus cuentos, como el titulado «Ulrica», recogido en *El libro de arena* (1975), y es una obra maestra (y uno de mis cuentos favoritos, entre una larga lista de mis favoritos cuentos de Borges).

El escritor pasó sus últimos días en una casa alquilada, sin número, en una calle sin nombre, como si quisiera que fuese cualquier casa, cualquier calle, en cualquier esquina del mundo, como si aquella casa pudieran ser todas las casas, y

aquel enfermo, todos los enfermos. Y al final, cuando le llegó la hora, quizá Borges se acordó de Pascal, quien proponía creer en Dios porque era la posición que engendraba menor riesgo en caso de estar equivocada o de Protágoras, que no sabía si existían los dioses, pero que estaba seguro de que había que venerarlos, y recitó el padrenuestro en varios idiomas —aquel ateo y políglota—, explicando a sus amigos que lo hacía «por si acaso». «Quise creer en Dios», había declarado alguna vez, «pero fracasé».

Las dudas, la hipocresía o el sentido de humor de Borges en su última hora no son completamente excepcionales. Otros escritores han sentido la presión en sus momentos finales. Un intelectual que se ganó en parte la vida debatiendo creyentes, un ateo convencido y arrogante, fue el escritor y periodista Christopher Hitchens, que murió de complicaciones de un cáncer de esófago. Cuando le preguntaron si en esos momentos todavía pensaba que no existía ni Dios ni la vida eterna, contestó: «No tengo miedo de estar muerto, es decir, no hay nada que temer. No sabré que estoy muerto, eso es lo que pienso. Y si descubro que estoy vivo de alguna manera, será una agradable sorpresa. Y me gustan mucho las sorpresas».

2
LAS HISTORIAS DEL CÁNCER

El arte de la medicina es largo, dice Hipócrates.

SIDDHARTHA MUKHERJEE

Érase una vez un tiempo en el que el ser humano vivía sin cáncer. Reinaba el amor y no había guerras. Un tiempo que existió solo en la imaginación de los griegos (y otras culturas antiguas). La mitología griega describe la Edad de Oro del ser humano como una época feliz, con abundancia de alimentos y buenas intenciones, donde los dioses vivían junto a las personas y no existían las enfermedades. No había cáncer. Se trata de un mito, aunque la pregunta sigue ahí: ¿podrá el ser humano librarse alguna vez del cáncer?

La era de los dinosaurios. El tumor localizado en el fémur de un ancestro de las tortugas, que vivió hace más de doscientos cuarenta millones de años, es el caso mejor conocido de cáncer entre los ancestros de las aves, los reptiles y los mamíferos. Más «recientemente», hace setenta y cinco millones de años, cuando los dinosaurios aún dominaban la Tierra, algunos de estos gigantes sufrían y casi seguro que morían de cáncer. Las mayores pruebas de la enfermedad han sido obtenidas, naturalmente, de los fósiles y en un tipo específico de dinosaurio: los hadrosáuridos o saurios con pico de pato que tenían siete metros de longitud y pesaban tres toneladas. Estos seres herbívoros vivieron en lo que hoy es Norteamérica durante el periodo Cretácico. El esqueleto de uno de ellos fue

de los primeros que se consiguieron montar del todo. Los fósiles demuestran que estos animales sufrieron diferentes tipos de tumores benignos y también cáncer. Aún no sabemos por qué la lotería de la evolución sacó la bola negra de los tumores para estos saurios y no para otros como el *T. rex*, en cuyos esqueletos, estudiados a conciencia, no se han encontrado (al menos hasta ahora) rastros de tumor alguno.

En los ancestros del ser humano, el tumor más antiguo documentado es un osteoma en una vértebra de un *Australopithecus sediba* adulto, un homínido que vivió hace dos millones de años. Y también se han encontrado tumores en los huesos del pie de otro humanoide que vivió hace más de un millón y medio de años. Louis Leakey, el famoso antropólogo, identificó un cáncer de mandíbula en un fósil encontrado en Kanam, Kenia. El cáncer de esta mandíbula podría ser un linfoma de Burkitt, un tumor que aparece frecuentemente en esa localización y que está producido por el virus de Epstein-Barr. A pesar de las afirmaciones de Leakey, la cronología del homínido keniata es aún controvertida. Hay quien piensa que podría tratarse de un fósil más moderno...

En cuanto al *Homo sapiens* o ser humano, una de las descripciones más antiguas de tumores se remonta al Imperio Nuevo de Egipto, hace más de tres mil años. Aunque no se utiliza la palabra «cáncer», en el documento conocido como Papiro Edwin Smith —un texto sobre traumatología en el que se describen ocho casos de úlceras de mama extirpadas con una herramienta llamada «taladro de fuego»— se advierte que, para esta enfermedad (el cáncer de mama), «no hay tratamiento». En otros papiros se cuentan historias de pacientes con sarcomas de Kaposi, producidos por el herpes virus 8. Y existen momias con evidencias de cáncer nasofaríngeo, algunos debidos a la infección por el virus de Epstein-Barr.

También se han identificado tumores en momias del Perú mil

quinientos años antes de Cristo. El caso más antiguo conocido de carcinoma de próstata metastásico en el esqueleto de un rey escita de hace dos mil setecientos años de Arzhan (Siberia, Rusia). Quinientos años después, un varón egipcio falleció de cáncer de próstata con metástasis a los huesos diagnosticada miles de años después mediante la radiografía de su momia. En *El emperador de todos los males*, su autor, Siddhartha Mukherjee, dio popularidad a una reina de Persia llamada Atossa que sufrió de cáncer de mama en el año 550 a. C., cuyo problema médico según el oncólogo y escritor podría tener el mismo pronóstico entonces y ahora (si se tratase de un cáncer de mama triple negativo).

Para los médicos de la Antigüedad el cáncer era un castigo de los dioses, mucho menos diplomáticos que los de ahora. Fuese o no un castigo divino, Hipócrates en su libro *Epidemias* ya aconseja a sus discípulos anotar diariamente los síntomas y el aspecto de los pacientes para evaluar la progresión o la recuperación de la enfermedad. Como sabemos, el genio griego pensaba que la salud era el resultado del equilibrio de los cuatro principales fluidos corporales o humores: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema, cuyo desequilibrio derivaba en enfermedades. El objetivo del tratamiento era, por lo tanto, restablecer el equilibrio de los humores mediante dieta, ejercicio, tratamientos con hierbas y, ocasionalmente, cirugía. Hipócrates fue el primero en utilizar el vocablo «cáncer». En griego, esta palabra significa «cangrejo» y hace referencia a la forma en la que los vasos de los tumores se extienden con un patrón que recuerda a las patas de estos crustáceos. Hipócrates fue prolífico en sus actos médicos y enseñanzas. Curiosamente, la única cosa que no hizo es por la que es más recordado. El griego nunca redactó el juramento que lleva su nombre, que incluye el principio guía: primero, no causar daño. Ya en la época romana, Aulo Cornelio Celso (25 a. C. - 50 d. C.) fue un

enciclopedista, y tal vez médico, que realizó varios comentarios sobre las lesiones (tumores) que respondían a la cirugía y de otras que no lo hacían; a estas las llamó «carcinomas».

Galeno, otro griego más moderno que Hipócrates (y cuyo nombre se ha convertido en sinónimo de médico), acuñó la palabra «oncos» para describir los tumores. Aunque el «cáncer» de Hipócrates se ha mantenido hasta hoy para referirse a la enfermedad, el «oncos» de Galeno da nombre a la especialidad de la medicina que lo estudia: la oncología. Galeno propone que el cáncer se desarrolla debido a trastornos de las emociones y particularmente de la melancolía. Una de las anécdotas (neurológicas) más famosas de esa época trata sobre la interacción entre Galeno y un sofista (palabra que en aquel tiempo no tenía mala fama) llamado Pausanias. Así fue esta intervención médica:

> Pausanias, al caerse de su montura, se había golpeado la espalda contra una roca, lo que le ocasionó una pérdida de sensibilidad y de la movilidad en los dedos de la mano izquierda. Los médicos que le habían visitado antes le trataron la mano inválida con pociones, pero no tuvieron ningún resultado. Galeno entonces aplicó exactamente las mismas pociones en el punto original de sensibilidad dorsal, donde la espalda había sido golpeada, lo que dio lugar a la espectacular y completa recuperación del paciente. Galeno atribuyó la curación a la acción local del medicamento en el lugar de una presunta lesión de la raíz espinal, en el cuello, a la altura de la séptima vértebra cervical. Galeno repitió esta anécdota muchas veces para enseñar los efectos remotos de las lesiones de la médula espinal y los nervios y la importancia de tratar el lugar de la patología, en lugar de sus manifestaciones somáticas.

Un aspecto de la medicina que aprendemos durante la especialidad de neurología y que no deja nunca de sorprendernos y fascinarnos es que un tumor en la espalda

produce pérdida de fuerza en un pie. Ahora mismo, que un síntoma se deba a una causa que está alejada de la parte «enferma» del cuerpo parece evidente, pero en la época de Galeno supuso un gran progreso.

En el siglo XIII, Ramon Llul fue protagonista de la siguiente anécdota:

Hasta los treinta años, el intelectual y místico mallorquín vivió una vida próspera, buscando el placer y sin ningún interés real en la religión. Pero en un momento dado se enamoró perdidamente de una mujer casada, Ambrosia de Castello de Génova. Se dedicó a hacerle la corte, y le escribía y mandaba versos de amor. En una de esas ocasiones le envió un poema alabando la forma y tamaño de sus senos. La mujer consultó con su marido sobre cuál sería la mejor estrategia para sacarse a aquel pesado de encima. El matrimonio decidió mandarle una carta implorándole educadamente que no degradara toda la pasión que sentía dirigiéndola hacia un solo individuo, sino que volcase su amor hacia Dios. La contestación también incluía un mensaje más misterioso y difícil de entender a primera vista: si Llul continuaba con su pasión pecaminosa, el pecho que le había despertado sus bajas pasiones acabaría destruyendo estas de un solo golpe. Llul no prestó atención a esta gentil despedida, ni al enigmático mensaje, y prosiguió con sus acechos y con sus versos. Un día que vio a la mujer cruzando una plaza y camino de una iglesia la siguió, alcanzándola justo ante la puerta de un templo. Subió con su caballo la escalinata y entró en el edificio sagrado tras ella. Viendo que una pasión tan desesperada necesitaba una cura desesperada, la dama mandó llamar a Llul y le enseñó el pecho. Allí, ante sus ojos, el pretendiente pudo ver un gran cáncer ulcerado que había roído media mama. «El deseo que me has mostrado con tanta locura —dijo la dama— vuélvelo hacia Cristo». Llul, aterrado por la visión y por las palabras de

la mujer, se marchó a casa y se tumbó en la cama a llorar. Días después, pensando más en la salud de su amada que en su salvación espiritual, viajó a Mauritania para buscar a Geber, un alquimista que afirmaba haber descubierto un tratamiento contra el cáncer. Llul, a pesar de sus esfuerzos, no encontró ningún remedio para el tumor, pero, tal y como le había pedido la mujer, se volcó en la religión.

En el siglo XVI, Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, quien, afortunadamente para los lectores, escogió como alias Paracelso, fue un suizo fanfarrón e inteligente (digno de un *best seller* de Arturo Pérez-Reverte o de un cuento de Borges) que en su corta vida (1493-1541) transformó la medicina de la época. El nuevo paradigma terapéutico de Paracelso hizo hincapié en los ingredientes químicos más que en las hierbas, y además sus conocimientos se difundieron en la lengua vernácula, más que en griego o latín, lo que coincidió con el declive de la tradición médica clásica grecorromana de Hipócrates y Galeno. Este hombre genial y tipo duro tuvo una formación heterogénea que incluyó su paso por la academia y el autoaprendizaje en las calles: asimiló la cirugía gracias a los verdugos y los gitanos, la medicina de las comadronas, y la magia de los magos y adivinos. Paracelso utilizó también el opio para tratar el dolor de los pacientes con cáncer. Su contribución más importante fue sentar las bases para el desarrollo de la ciencia de la química y su uso en la medicina. Tras una vida callejera y de fanfarria y alcohol, Paracelso murió apuñalado durante una pelea en una taberna.

La medicina se modernizó en el siglo XVIII. En 1761, Giovanni Morgagni comenzó a usar sistemáticamente las autopsias para diagnosticar con certeza la enfermedad del paciente, lo que inició el camino para la investigación científica del cáncer. Morgagni defendía que la duda del científico era más poderosa

que la afirmación tajante del que no sabe: «Los que han diseccionado o inspeccionado muchos cuerpos han aprendido al menos a dudar; mientras que otros que ignoran la anatomía y no se toman la molestia de atenderla no dudan en absoluto». Un coetáneo suyo, el escocés John Hunter, que no sabemos si estaba al tanto de las prácticas de la antigua Roma y Grecia, propuso la cirugía como método de tratamiento de los tumores. Pronto quedó claro que este método era más eficaz en tumores que no habían invadido el tejido vecino. También en el siglo XVIII se produjo el primer descubrimiento que arrojó algo de luz sobre el origen causal del cáncer. Dicha causa era humana, demasiado humana, y en el peor sentido de la palabra. Hablamos de los daños que el ser humano se autoinfringió durante la Revolución industrial y que dieron lugar a los que podrían ser los primeros tumores atribuibles a la industria y que nos ha conducido a la crisis climática actual: el cáncer de los deshollinadores. Cuando se leen las historias de los deshollinadores de Londres, uno no puede evitar exclamar y lamentar: ¡qué fácil lo tenía Dickens![2]

El poema titulado «El deshollinador» del poeta inglés William Blake describe las características sociológicas de estos trabajadores, y comienza:

> *Cuando mi madre murió yo era solo un niño,*
> *y cuando mi padre me vendió, mi boca*
> *apenas podía gemir, limpia, limpia, limpia,*
> *así que limpio chimeneas y duermo entre el hollín.*

La formación en el duro oficio de deshollinador comenzaba de muy pequeño y su desempeño acortaba trágicamente la existencia.

Los empleados solían ser o huérfanos o de familias tan pobres que sus padres los vendían para que hiciesen ese

trabajo. Algunos de estos niños tenían menos de seis años y se les hacía trabajar en condiciones muy peligrosas. El trabajo infantil fue muy común durante la Revolución industrial y estaba completamente aceptado por la sociedad. Los niños eran el trabajador perfecto porque se necesitaba tener un cuerpo muy delgado para poder entrar en las chimeneas, cuyos espacios estrechos y cerrados impedían el paso a muchos adultos. A los seis años se consideraba que el niño era aún lo bastante pequeño y que al mismo tiempo podría resistir los rigores del trabajo. Los peligros del trabajo eran enormes, teniendo en cuenta el hecho de que muchas chimeneas aún estaban muy calientes por el fuego y que algunas podían estar en funcionamiento. La piel de los niños quedaba pelada y en carne viva por la fricción y no se lavaban las partes expuestas al hollín después de terminar la larga jornada. El efecto del hollín en los ojos, que a menudo provocaba una inflamación intensa y dolorosa en algunos casos, acababa provocando la pérdida de la vista. Cualquier niño podía quedarse atascado, a menudo con sus rodillas bloqueadas bajo sus barbillas sin espacio para desbloquearse de esta contorsionada posición. Algunos permanecían atrapados durante horas, y los menos afortunados se asfixiaban y morían en la chimenea, lo que se consideraba como un desgraciado accidente por el que no se debía culpar a nadie.

Paro de escribir por un momento. De las teclas del ordenador viajo a través de mi memoria a mi infancia, y me pongo a recordar a los guajes de las minas de Asturias (mi padre fue uno de ellos). Los guajes —«niños», en asturiano— eran críos o adolescentes que trabajaban tanto fuera como dentro de las minas de carbón ayudando a los picadores. Las fotos de la época siguen pareciéndome increíbles por muchos motivos, sobre todo por lo injusta que era la vida con los menores y lo que hemos progresado desde entonces, aunque sigue habiendo

guajes en la industria sumergida, incluyendo la textil. Y tengo que hacer un esfuerzo para contener la emoción para seguir escribiendo. Y siento que lo que escribo es necesario, y que escribir, más allá de una catarsis o del lujo cultural de un intelectual neutral, son «gritos en el cielo, y en la tierra son actos», como decía Celaya.

Y aquí hablamos de los deshollinadores porque, como comentábamos, su trabajo llevó a la identificación del primer cáncer de origen industrial bien definido. Los primeros y más sólidos informes fueron realizados por un médico genial: sir Percival Pott, pionero de la cirugía profesional, una materia que antes se enseñaba en las escuelas de los barberos, y que hizo un gran número de descubrimientos por los que ha pasado con honores a la historia de la cirugía y de la medicina. Pott describió el carcinoma de testículo del deshollinador, que era popularmente conocido como «verruga de hollín» y que atacaba de forma muy agresiva al escroto y afectaba a los niños cuando, después de la exposición al hollín durante varios años, llegaban a la adolescencia.

Por lo general, con el tiempo es fácil generalizar la observación de Pott y hablar de las causas ambientales que producen cáncer, una relación que se hace cada vez más evidente con la aparición a nivel global de los combustibles fósiles como el carbón (y el petróleo): existe un «pasillo del cáncer» en Luisiana, debido a la exposición química de las refinerías; y ahí está el «triángulo de la muerte», en el Polo Químico de Andalucía. Al definir por primera vez la asociación entre una substancia y el cáncer, Percival Pott es considerado como «el padre de la oncología moderna».

Mientras epidemiólogos y patólogos comenzaban a sentar las bases de las causas del cáncer y sus características microscópicas, un cirujano llamado William Halsted empezó a practicar con éxito la cirugía para el cáncer de mama. Halsted

fue un cirujano de gran prestigio, cuyos logros son comparados con los de Joseph Lister (pionero de la cirugía aséptica), y fue de los primeros en usar la anestesia neurorregional usando cocaína. Desarrolló la operación de Halsted para el tratamiento de la hernia inguinal, llevó a cabo estudios fisiológicos de las glándulas tiroides y paratiroides, modificó la técnica de la tiroidectomía y, por último, pero no por ello menos importante, publicó sus primeros trabajos sobre el tratamiento quirúrgico del aneurisma vascular. La aportación por la que es más conocido es por perfeccionar la operación radical para el carcinoma de mama. En una de estas operaciones superagresivas y que duraban muchas horas, Halsted tenía como visitante a otro médico prestigioso: Will Mayo. El invitado salió del quirófano completamente turbado y rascándose la cabeza: «Dios mío, es la primera vez que veo cicatrizar la herida en el extremo superior mientras se sigue operando en el extremo inferior». Los procedimientos para la cirugía del cáncer de mama descritos por Halsted, que con el tiempo han sido mejorados y que en ocasiones son mucho más conservadores que los de entonces, siguen siendo la base del tratamiento del cáncer de mama más de doscientos años después.

En el siglo XIX, Lister mejoró el microscopio, de modo que permitía el examen no solo de células, sino de tejidos. Y con la ayuda del nuevo microscopio, Thomas Hodgkin logró describir el cáncer de los ganglios linfáticos o linfoma.

En el mismo siglo, se reafirma la idea de que el cáncer podría ser una enfermedad hereditaria, al menos en algunos casos, y que por lo tanto podría transmitirse de padres a hijos. Esta teoría había sido formulada durante siglos anteriores al XIX, pero fue en el año 1801 cuando la Sociedad para la Investigación de la Naturaleza del Reino Unido pidió que esta hipótesis fuese estudiada de un modo metódico. Tenemos que

decir que uno de los mayores personajes de este siglo nunca tuvo dudas al respecto:

Napoleón siempre pensó que el cáncer era hereditario. En su familia esta enfermedad era demasiado frecuente como para deberse al azar, y a la larga la mayoría de sus familiares cercanos, con la excepción de sus hermanos Luis y José, acabaron contrayendo cáncer. Así, en 1806, cuando comenzó a tener problemas estomacales, consultó a su médico y le preguntó si podía tratarse de un tumor. La cuestión no era nada descabellada, el emperador sabía que su padre había padecido la misma dolencia que él tenía ahora y buscó confirmación en el informe de su autopsia. Cinco años después, sus sospechas tuvieron más base: el informe reveló que su padre había fallecido de cáncer en el estómago. Después, Napoleón fue empeorando durante los tres últimos años de su vida. Antes de fallecer, exigió que se le practicara una autopsia y se le examinara el estómago una vez muerto y que se compararan los hallazgos con los encontrados en su padre. Pidió que se avisara a su hijo y a su hermano Luis de la causa de la muerte para que pudieran protegerse si existía algún método. Napoleón murió a los cincuenta y un años de cáncer de estómago. Su cáncer, sin embargo, podría no ser hereditario —pocos lo son—, sino infeccioso, producido por un microbio. El hecho de que en la autopsia su estómago mostrase evidencia de úlceras crónicas sugiere que la causa de su cáncer fuera una infección por la bacteria *Helicobacter pylori*. Este tipo de cáncer es esporádico, es decir, no se hereda (el hijo de Napoleón falleció de tuberculosis, sin signos de cáncer, a los veintiún años de edad). Aun así, el emperador pudo tener razón en su sospecha de que la herencia podría jugar un papel en su enfermedad porque se han asociado mutaciones de un gen llamado E-cadherin (SDH1) a un tipo de cáncer hereditario de estómago.

A lo largo del siglo XIX el cáncer se identifica como una enfermedad de las células. Se piensa que se trata de un proceso en el que se generan células nuevas o hay un crecimiento desproporcionado de células normales. Esta teoría se debió en parte a Rudolf Virchow, un patólogo alemán que, a mediados de siglo, acuñó el término «leucemia» y fue la primera persona en describir el exceso de glóbulos blancos en la sangre de los pacientes con esta enfermedad. Virchow sugirió que el cáncer surge debido a cambios celulares anormales, una teoría que hoy ha sido demostrada y que consideramos crucial para entender esta enfermedad, pero a la que nadie prestó atención en aquel momento. Virchow, un gigante de la medicina, hizo además una observación que ahora, en los tiempos de la pujante inmunoterapia, ha adquirido una importancia mayúscula: fue el primero en identificar la inflamación dentro de los tumores, conectándolos por primera vez con el sistema inmune. Virchow también describió el ciclo de la triquinosis, lo que llevó a que se produjera una anécdota política y científica a la vez. Virchow fue el cofundador de un partido político opuesto al de Otto von Bismarck. En una discusión sobre el presupuesto militar, que Virchow quería recortar, Bismarck le retó a un duelo. El médico, al ser retado, tenía derecho a escoger las armas y eligió ¡dos salchichas de cerdo! Eso sí, una con triquinosis y la otra sana. Bismarck se retiró del duelo.

Otro protagonista de la teoría celular de los tumores fue Campbell De Morgan, quien publicó una serie de trabajos científicos en la década de 1870 en los que propuso que el cáncer tenía un origen local y que luego se extendía, primero a los ganglios linfáticos y luego a otros órganos menos próximos. De Morgan indicó que este concepto tenía gran importancia para el tratamiento porque «hoy las glándulas pueden estar libres; pero mañana pueden estar afectadas. Hoy la enfermedad puede estar al alcance de una operación quirúrgica; pero

mañana la enfermedad puede haberse extendido mucho más allá», y si esto ocurría, la cirugía no sería curativa. Otro grande del momento, James Paget, se opuso a De Morgan y su teoría del origen focal al considerar que la naturaleza hereditaria del cáncer implicaba que se trataba de una enfermedad del cuerpo en su conjunto. De Morgan, diplomáticamente, defendió que la salud del cuerpo tenía que ver con el inicio del cáncer, porque si era verdad que la irritación podía causar cáncer de escroto, como había apuntado Paget, no todos los que corrían ese riesgo desarrollaban la enfermedad. De hecho, ocurría al revés: la mayoría de quienes estaban expuestos no desarrollaban cáncer. Así que debía existir un factor predisponente en el cuerpo que, unido a la inflamación crónica, propiciaba la aparición de un tumor. Los dos, De Morgan y Paget, estaban en lo cierto.

A finales del siglo XIX Wilhelm Roentgen logró obtener las primeras radiografías. Una de las primeras placas fotográficas muestra los huesos de la mano de su mujer, Bertha, con un anillo, y fue realizada el viernes 8 de noviembre de 1895. Este descubrimiento acabará permitiendo la detección y el diagnóstico de tumores en los tejidos y órganos profundos. También por aquel entonces, el matrimonio Curie logró sentar las bases físicas para la radioterapia del cáncer. Madame Curie fue heroína y víctima del cáncer a un mismo tiempo: la radioactividad causó su muerte en 1934 cuando tenía sesenta y siete años, debido a un cáncer de la sangre. Ella nunca reconoció que su trabajo había arruinado su salud. Su hija, Irène Joliot-Curie, y su yerno, Frédéric Joliot-Curie, que continuaron su investigación con elementos radioactivos, fallecieron también de cáncer inducido por la radiación. En cuanto a Roentgen, aunque este murió de cáncer de colon a los setenta y siete años, su tumor no se debió probablemente a la exposición a los rayos que llevan su nombre.

También en este siglo falleció Johannes Brahms, uno de los

músicos más destacados del Romanticismo. Brahms nació el 7 de mayo de 1833 en Hamburgo, Alemania. Sus composiciones siguen representándose con gran éxito hoy en día y su éxito se debe, en parte, a su perfeccionismo. Así, aunque comenzó a componer su primera sinfonía en 1854, esta no se estrenó hasta noviembre de 1876, veintidós años después. Brahms, un *bon vivant*, apreciaba una buena comida regada con un buen vino. Y es posible que la enfermedad que sufrió tuviese que ver con el abuso de esta bebida.

Fue durante la primavera, alrededor de su cumpleaños, cuando Brahms comenzó a sentirse enfermo. Era el año 1896 y tenía sesenta y tres años. El primer síntoma fue la fatiga. Se sentía sin ganas de hacer cosas, luego perdió el apetito y empezó a perder peso. Sus amigos le dijeron que sus ojos tenían un color extraño, más mate. Y él confirmó en el espejo que estos presentaban una tonalidad amarillenta. No escaseaban los buenos médicos en Viena, y Brahms consultó a algunos de los mejores. Ninguno pudo impedir que su estado general empeorase despacio, pero de manera visible. De este modo, su figura, que había sido un reflejo del abuso de la comida y la bebida, pronto se transformó debido a un llamativo adelgazamiento. Y entonces se añadieron dos síntomas más: le picaba toda la piel y la comida le producía náuseas. Por fin un doctor logró encontrar una explicación al estado de Brahms y le diagnosticó de cáncer de hígado avanzado. Por causa de la bebida, el músico había desarrollado una cirrosis hepática y sobre ella, probablemente, había crecido un tumor. El médico, siguiendo una costumbre que ha permanecido como norma hasta hace bien poco, le ocultó al genio su enfermedad. Pero Brahms sabía que su cáncer había alcanzado una fase terminal y así se lo comunicó a algunos de sus amigos, a quienes confió que pensaba que la muerte le estaba esperando. El compositor fue visto en público por última vez cuando acudía a una sala de

conciertos donde interpretaban una de sus sinfonías, en 1897; esa primavera sufrió una hemorragia intestinal y murió en abril de ese año. Sabemos cómo pasó las últimas horas: en su habitación, postrado, adormilado por una inyección de morfina y pidiendo un vaso de vino. Sus últimas palabras fueron para elogiar ese último trago. Allegados y médicos decidieron que no se practicase la autopsia. Eso ha dado lugar a que, con el paso de los años, estudiosos de su caso clínico propusiesen la posibilidad de que Brahms hubiese sufrido un insulinoma de páncreas con metástasis hepática —el cáncer que sufrió Steve Jobs—. En tiempos de Brahms no existían posibilidades de que el paciente se curara.

El ritmo de los descubrimientos sobre el cáncer fue muy lento durante los siglos previos, pero en el XX los avances se multiplicaron en cada década. A principios de esa centuria, las mejoras de la microscopía permitieron la visualización de las células. En ese momento el examen de tejidos normales y enfermos demostró que el cáncer era una enfermedad de las células que se dividían rápido y mal, dejando el contenido de los núcleos de las células madre desigualmente repartidos entre las dos hijas. El primer investigador que se fijó en el contenido del núcleo lo llamó «cromatina» (que deriva de la palabra *kroma*, que significa «color» en griego; esto se debió a que el núcleo se tiñe mejor que el citoplasma con ciertos tintes), y con posterioridad otro científico llamó «cromosomas» (cuerpos de la cromatina) a los componentes de la cromatina que se dividían a partes iguales entre las dos células hijas cuando la célula materna se partía en dos. Tanto la cromatina como los cromosomas eran anormales en las células de cáncer. Algunos investigadores comenzaron a elaborar teorías de cómo el contenido del núcleo de la célula podía tener importancia para el cáncer. Estos investigadores pensaban que, dentro del núcleo, debía de haber regiones de los cromosomas o

cromosomas enteros que podían facilitar el inicio o precipitar la progresión del cáncer. Entre estos científicos estaba Theodor Boveri, que en 1914 escribió un ensayo clave en el que proponía que el origen del cáncer se hallaba en el núcleo y que, por lo tanto, este tenía un origen genético.

También a principios del siglo XX, Paul Ehrlich propuso que existe una vigilancia del sistema inmune de los tumores y que una de las principales funciones del sistema inmune es impedir que estos se formen. Dicha teoría abrió la puerta a que se intentara dirigir el sistema inmune de un modo eficiente contra las células de los tumores. Ehrlich también inició la quimioterapia del cáncer, por lo que se le considera «el padre de la quimioterapia». Asimismo, descubrió el primer tratamiento eficaz contra la sífilis. Nadie es perfecto y Ehrlich no era precisamente un pacifista. Fue uno de los firmantes del Manifiesto de los 93, que apoyó la actividad armamentista de Alemania y la invasión de Bélgica, a comienzos de la Primera Guerra Mundial. En respuesta al manifiesto, los pacifistas alemanes difundieron un contramanifiesto, que firmaron solo cuatro personas. Una de esas personalidades fue Albert Einstein, cuyas opiniones pacifistas son bien conocidas.

Y si la inmunología comienza su firme andar en ese momento, la etiología del cáncer encuentra nuevos campeones: Peyton Rous demostró que un virus causaba cáncer en las aves de corral. El virus que identificó es un retrovirus, como el que causa el sida. En esos clásicos experimentos, Rous extrajo un gran tumor de la pata de un ave enferma y después de triturarlo utilizó un filtro que no dejaba pasar bacterias. Lo que recogió después del filtrado lo inyectó a una gallina sana, que desarrolló el mismo cáncer que la que estaba enferma. Rous demostró así que la enfermedad se transmitía por un agente filtrable más pequeño que las bacterias, en otras palabras, un virus.

Otros investigadores, siguiendo las huellas de Pott, confirmaron que la aplicación de tóxicos químicos producía cáncer en la piel. Algunos de estos químicos, no debería sorprendernos, se encontraban también en el hollín al que estaban expuestos los deshollinadores.

Durante la primera mitad de este siglo, Georgios Papanicolaou diseñó métodos para diagnosticar el cáncer de cuello uterino analizando las células del cérvix con un microscopio. Gracias al descubrimiento de Papanicolaou se salvaron millones de vidas a lo largo de los años. Sus estudios llevaron a desarrollar la primera prueba de detección precoz de un tumor a nivel microscópico, con la que es posible detectar el desarrollo inicial del cáncer en un estadio en el que todavía se puede curar. Georgios Papanicolaou era un tipo excéntrico y extraordinariamente tenaz. Para desarrollar su test practicó durante veintiún años un examen vaginal y de cuello uterino diario a su mujer Andromachi. Supongo que las lectoras estarán de acuerdo conmigo en que la historia médica del cáncer debe agradecer el sacrificio y la paciencia de esta mujer.

En la década de los cuarenta, se desarrolló la terapia hormonal del cáncer para tratar tumores de próstata, un enfoque terapéutico que pronto se extenderá al tratamiento del cáncer de mama. Saber que los gases de mostaza nitrogenada empleados como armas químicas durante la Primera Guerra Mundial descendían el número de glóbulos blancos en los soldados expuestos a ellos llevó a que médicos de la Universidad de Yale y otras instituciones se interesaran en estos venenos para tratar leucemias, dando comienzo así a la quimioterapia del cáncer. Enseguida son desarrollados y probados los fármacos que modifican químicamente la estructura del ADN de las células de cáncer. La quimioterapia combinada, que supuso un gran avance para leucemias y linfomas, fue uno de los mayores descubrimientos del siglo y

prometía, por primera vez, la posible curación del cáncer utilizando la química, como había propuesto Paracelso unos siglos antes.

Es en el ecuador del siglo XX cuando se identifica el tabaco como un factor de riesgo para el cáncer de pulmón. La ciencia topa con la industria y la política, manejada esta última por las grandes corporaciones, que critican y atacan los estudios científicos; estas empresas realizan otros estudios, a golpe de talonario, que dan lugar a resultados totalmente opuestos y consiguen que las ventas de tabaco prosigan a pesar de las evidencias científicas que ligan su consumo al riesgo de padecer cáncer. Dinero para cegar a la ciencia, política para censurar a los científicos. Hechos horribles, sí, pero ni este escritor ni sus lectores deben llevarse las manos a la cabeza por que el tabaco aún se comercializa y vende en la mayoría de las regiones del mundo. Y en algunos países, como en España, basta con que las compañías paguen impuestos para que sigan con sus negocios. El olor del tabaco es el olor a la muerte, pero es también el olor del dinero. Lo mismo que ocurrió con el tabaco, por cierto, sigue ahora ocurriendo con el cambio climático. Los científicos del clima y los periodistas que difunden sus progresos son perseguidos por los políticos en muchos países del mundo. Y eso que el cambio climático aumenta la incidencia de varios tipos de cáncer.

Durante la primera mitad del siglo XX llega a los hospitales la radioterapia del cáncer, el sueño de los Curie. Hay tres hitos clave en la historia de la radioterapia, a saber: el descubrimiento de los rayos X, el descubrimiento de la radiactividad natural y la producción de elementos radiactivos artificiales.

Podríamos decir que la historia de la radioterapia comienza

con el descubrimiento de los rayos X a finales del siglo XIX. Después del hallazgo de los elementos radiactivos polonio y radio por los esposos Curie, Roentgen renovó este tipo de tratamiento, por el que Roentgen ganó el primer Premio Nobel de Física en 1901. Thor Stenbeck trató el cáncer de piel con radiación a principios del siglo XX y treinta años más tarde los hospitales comenzaron a usar radioterapia para tratar tumores. A mitad de este siglo, se desarrollaron las máquinas de cobalto capaces de irradiar de modo seguro tumores profundos, debido a que emitían radiaciones gamma que penetraban mejor en los tejidos que los rayos X. Uno de los primeros hospitales que utilizaron y mejoraron después las máquinas de cobalto fue mi hospital, el M. D. Anderson de Houston, y eso le dio fama a nivel nacional en Estados Unidos.

A finales de la década de los ochenta, los aceleradores lineales de partículas, más potentes que los de cobalto, se unieron a estos últimos y en muchos casos los sustituyeron. La radioterapia se vio enormemente beneficiada por el desarrollo de la tomografía computarizada o TAC que permite planificar las dosis con una mayor exactitud.

En la actualidad podríamos resumir la radioterapia en tres variantes: la radiación mediante terapia externa (usando una fuente de radioactividad externa, como una máquina de cobalto), la radiación como terapia interna (o braquiterapia, donde la fuente radiactiva se implanta en el interior del tumor y desde allí actúa contra las células de cáncer) y la terapia sistémica con radioisótopos (en la que se inyectan en la sangre elementos radiactivos que son captados por el tumor). La mayoría de los pacientes son tratados con radioterapia externa. Una variante de esta técnica es la radioterapia mediante protones, que, en lugar de usar rayos X o gamma, bombardea las células del tumor con protones. Esta terapia está siendo más efectiva que el resto, y tiene menos efectos secundarios que la

terapia convencional, pero debido a la eficacia de la radiación mediante terapia externa y a diferentes requerimientos técnicos, aún no ha conseguido reemplazarla en todos los hospitales.

La combinación de radioterapia con cirugía, quimioterapia y otros tipos de tratamiento químico ha sido clave para mejorar el pronóstico de muchos tumores. De todos modos, no todo son ventajas: la radiación puede causar cáncer. Y se ha dado el caso de que algunos de los primeros expertos (y héroes) de la radioterapia del cáncer, que se irradiaban su propia piel para identificar la dosis que podía tener efecto en el paciente, murieron, como Marie Curie y su hija, de una leucemia que fue el resultado de su exposición diaria a las dosis de radiación. Esas mismas dosis que, una vez establecidas, aplicaron con éxito a sus pacientes.

Uno de los primeros enfermos a los que se trató con radioterapia local fue el compositor de ópera Giacomo Puccini.

Yo prefiero Verdi a Puccini, pero he de reconocer que Puccini disfrutó de los mayores triunfos que un compositor de ópera puede alcanzar. Durante su vida fue aclamado como el mayor genio de este género musical. Óperas como *La bohème*, *Tosca* y *Madama Butterfly* fueron y siguen siendo grandes éxitos en los teatros de ópera de todo el mundo. En 1922, Puccini comenzó a componer *Turandot*, que incluye el aria «Nessun dorma» («Que nadie duerma»), quizá la canción para tenor más popular en el mundo, pero murió sin poder terminar la obra. Puccini era un fumador empedernido, y dos años después de iniciar la composición de su última ópera, comenzó a sentir molestias en la garganta que fueron primero diagnosticadas de faringitis y amigdalitis. Las molestias persistían a pesar de tratarse durante meses con los remedios más populares, como dietas con huevos crudos y miel, y los enjuagues bucales con agua y sal (como le recomendó el rey de Italia). Poco a poco,

sus molestias se transformaron en un dolor que irradiaba al oído y empezó a sufrir episodios de pérdida de la voz. Semanas después aparecieron bultos en el cuello que alcanzaron un tamaño tan grande que le impedían abrocharse la camisa. El 2 de noviembre le hicieron una biopsia laríngea que condujo hacia el diagnóstico de un cáncer avanzado de la faringe/laringe del tamaño de una nuez. Los médicos observaron que era un cáncer maligno que se extendía rápidamente a los ganglios linfáticos (los bultos del cuello). El diagnóstico llevaba consigo la desesperación porque ni la medicina ni la cirugía tenían nada que ofrecer en estos casos. Un médico recomendó a Puccini que viajara a Bruselas, donde un especialista había comenzado a tratar el cáncer de laringe con radioterapia. Puccini viajó en tren desde Italia a la ciudad belga, llevándose consigo el borrador de *Turandot*. El tratamiento consistió en colocarle un incómodo collarín con radio varias horas al día. La radiación externa fue seguida por la inserción de agujas radioactivas en la zona del tumor y traqueotomía. El médico era optimista: Puccini podría curarse del cáncer. Sin embargo, el compositor no tenía esa impresión y le escribió a un amigo que «desde mi llegada, mi enfermedad se ha agravado. Escupo mucha sangre oscura cada mañana». El collarín tuvo un efecto muy positivo, Puccini dejó de escupir sangre y recuperó su apetito. Y volvió a fumar. Terminada la fase del collarín, el médico insertó, con anestesia local, siete agujas radiactivas en el cáncer de laringe de Puccini y le practicó la traqueotomía. El italiano se servía de una sonda nasogástrica para comer y beber. Para calmar la sed, Puccini pedía que le echasen champagne por la sonda. Unos días después de la operación sufrió un infarto de corazón. Falleció —igual que Kafka, que había muerto apenas unos meses antes por tuberculosis laríngea— pidiendo agua fresca.

A mediados del siglo XX se asiste a uno de los primeros

triunfos totales de la quimioterapia sobre un paciente que sufría un tumor muy raro llamado coriocarcinoma, que entra en remisión completa cuando es tratado con metrotexato. Este es el primer caso de un tumor sólido que se cura con quimioterapia. Pocos años después, Emil Frei, Emil Freireich (con quien coincidí durante veinticinco años en el M. D. Anderson y que falleció hace solo unos años) y James Holland prueban con éxito la quimioterapia combinada con 6-mercaptopurina y metrotexato en niños y adultos con leucemia. En ese momento el cáncer deja de ser una enfermedad tratada por cirujanos y nace una nueva especialidad de la medicina: la oncología. Esta disciplina se alzó como una estrella en la noche oscura de los pacientes con cáncer.

En 1951 se consiguió cultivar la primera línea de células inmortales de cáncer. Es decir, se logró hacer crecer y mantenerse en el laboratorio células de cáncer capaces de multiplicarse de modo continuo en medios de cultivo artificiales. Esta primera línea de células humanas se formó con muestras tomadas del cáncer de cuello de útero de una mujer negra llamada Henrietta Lacks. Por este motivo, las células fueron bautizados como HeLa (sus iniciales). En el presente, un gran porcentaje de laboratorios de todo el mundo (incluyendo el mío) cultiva las células HeLa, que no han dejado de crecer desde mediados del siglo XX. Estas son una herramienta extraordinariamente útil en biología celular y molecular, y han servido para aumentar nuestros conocimientos del cáncer. Con el tiempo han surgido elementos éticos que, al principio, no se tuvieron en cuenta, como el hecho de que Henrietta no se beneficiase del tremendo éxito que tuvo su donación —sus células HeLa fueron de los primeros materiales biológicos humanos que se compraron y vendieron, y ayudaron a que surgiera una industria multimillonaria— y que nunca fuera informada de los progresos científicos que se hicieron con sus

células. Los indicios de una actitud racista, prevalente en Estados Unidos, son otro aspecto que considerar. Las células HeLa abrieron la puerta a una nueva línea de investigación que terminó produciendo muchísimas líneas celulares inmortales y hoy en día cualquier laboratorio de biología celular puede crear células inmortales a partir de cualquier tipo de tumor maligno. Hoy en día, estas líneas se crean utilizando las células más agresivas de los tumores que tienen propiedades parecidas a las de las células madre y son capaces de seguir formando tumores en modelos animales que recapitulan los tumores humanos.

En la década de los sesenta, los estudios genéticos de los tumores progresaron, y Peter Nowell y David Hungerford, que trabajaban en dos instituciones médicas en Filadelfia, descubrieron un cromosoma anormal en las células de la leucemia mielógena crónica. En honor a la ciudad donde ejercían, lo denominaron cromosoma Filadelfia. Pronto se comprobó que el cromosoma Filadelfia estaba en la práctica totalidad de los pacientes con este tipo de leucemia. En esta misma década, y enlazando con los estudios de Rous, se descubrió que el virus de Epstein-Barr es la causa de un cáncer humano, el linfoma de Burkitt. Más tarde el virus también se relacionó con la causa de otros cánceres, como carcinomas nasofaríngeos, el linfoma de Hodgkin y tumores de estómago.

En 1966 Walt Disney falleció debido a un cáncer de pulmón. Este fue tan agresivo que, a pesar de que se inició tratamiento médico, que incluyó radioterapia, murió un mes después del diagnóstico.

En los años setenta, volvería a la palestra la teoría del cáncer hereditario, ahora con más conocimientos y nuevos matices. Algunos de los veinte mil genes del genoma humano son más importantes que los demás en cuanto a la generación o prevención del cáncer. En estos años, Stehelin, Varmus, Bishop

y Vogt averiguan que el ADN de las células normales de pollo contiene un gen relacionado con el oncogén del virus del sarcoma de Rous (que sufrían las aves de corral). Esta observación lleva al descubrimiento del primer oncogén, llamado Src, y abre la posibilidad de encontrar una serie de oncogenes humanos, como el oncogén Ras, que descubrirá años más tarde Robert Weinberg. Este científico clonará también el primer gen supresor tumoral, un tipo de proteínas que, si están activas, pueden prevenir la formación de cáncer. El concepto de gen supresor tumoral (o antioncogén) lo propuso por primera vez Alfred Knudson. Y quizá sea importante que hablemos un poco más de Knudson, así como de Weinberg, porque sus biografías son apasionantes y sus descubrimientos, claves para las teorías actuales del cáncer.

En las décadas de los sesenta y setenta apenas se hablaba de cáncer hereditario. Era una enfermedad demasiado infrecuente. Nadie sospechaba que estudiando estos casos raros podían sacarse conclusiones sobre el otro tipo de cáncer, el esporádico, que era más común y que, por lo tanto, constituía el gran problema médico. Los casos de cáncer hereditario se consideraban interesantes, pero minucias. Interesantes minucias. Es en ese contexto cultural en que debemos situar el trabajo de Knudson.

Knudson, un médico pediatra con interés en la genética, abordó el problema de los tumores hereditarios estudiando pacientes con retinoblastoma. Y sus hallazgos cambiaron para siempre nuestra interpretación del cáncer y de cómo los genes de las células normales las defienden contra su transformación en cáncer. Esta es la historia de Knudson:

El retinoblastoma es un cáncer del ojo (de la retina) que afecta a los niños. Para Knudson esto suponía la eliminación de varias variables porque, en la infancia, los pacientes (algunos casi recién nacidos) no han tenido tiempo de acumular las

mutaciones necesarias para tener tumores. El pediatra partía de datos conocidos: había dos tipos de retinoblastoma. Uno era hereditario y se daba en niños pequeños, y el otro era de tipo esporádico, y se daba en niños más mayores. Knudson se dio cuenta de que el tumor hereditario afectaba a los dos ojos, mientras que el esporádico tan solo a uno. Estas observaciones fueron la base de un largo razonamiento que le llevó a pensar que los niños más pequeños nacían ya con un gen anormal en los ojos y que, cuando se añadía una segunda mutación, se desarrollaba el tumor (a esto se le llamó la hipótesis «de los dos golpes», porque uno solo no sería suficiente para inactivar el gen y por lo tanto para producir cáncer). Se necesitaba que el gen se inactivara doblemente, que los dos alelos que lo componían estuviesen mutados. En estos niños, pensó Knudson, no hay una exposición a un carcinógeno ni una causa exterior concreta, sino que el tumor se debe a la inactivación de un gen que protegía a las células; estos genes se denominan genes supresores tumorales. En su cabeza apareció la imagen de un gen que frenaba al cáncer. Y el gen del retinoblastoma, o Rb, fue el primero en ser, más que descubierto... pensado.

¿Qué pasaba con los niños de más edad? ¿Podía la hipótesis del doble golpe explicar también sus casos? Sí, porque según Knudson esos niños no nacían con la mutación en el ojo, sino que adquirían las mutaciones, independientemente de su bagaje genético. Como debían obtener las dos mutaciones, necesitaban más tiempo para que se desarrollase el cáncer, y por eso eran niños más mayores. Y debido a que las células de la retina no tenían ninguna mutación hereditaria que afectase a los dos ojos, sus tumores se presentaban solo en uno.

Mendel, en el siglo XIX, había descubierto cómo los rasgos de las plantas se transmiten en las sucesivas generaciones y, debido a ello, Knudson fue llamado por algunos «el Mendel de la genética del cáncer», pues estableció la conexión, y

descubrió el mecanismo, entre la herencia, los genes y el papel que estos juegan en el cáncer. Knudson publicó su hipótesis en 1971 en la revista *Proceedings of the National Academy of Science* (*PNAS*) y su artículo supone un prodigio de la deducción. Su teoría de que existía un gen que necesitaba ser inactivado dos veces quedó demostrada en 1986, cuando los investigadores clonaron el gen y pudieron confirmar que estaba inactivado no solo en los retinoblastomas, sino también en la mayoría de los tumores humanos.

¿Quién era Knudson? Alfred George Knudson Jr. nació el 9 de agosto de 1922 en Los Ángeles. Ingresó en el Instituto Tecnológico de California (Caltech) con la idea de estudiar física y se licenció en Ciencias (1944). Pero luego cambió de rumbo y decidió estudiar Medicina en la Universidad de Columbia, donde se graduó en 1947. Después, más maduro, y con una idea más clara de lo que quería ser, regresó a Caltech para doctorarse en bioquímica y genética (1956). Además de sus estudios universitarios, Knudson sirvió en la Marina durante la Segunda Guerra Mundial y en el Ejército durante la guerra de Corea. Tras trabajar en el Centro Médico Nacional City of Hope, cerca de Los Ángeles, se convirtió en decano asociado del centro de servicios sanitarios de la Universidad Estatal de Nueva York en Stony Brook en 1966.

En 1969 se trasladó a la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Texas, en Houston, y fue en esta escuela, de la que hoy soy profesor, donde Knudson realizó sus descubrimientos y publicó sus artículos pioneros sobre la genética de los tumores hereditarios y, por ende, de todos los tumores. Pude conocer y escuchar a Knudson en persona en charlas y congresos, y la facultad aún tiene colgado su retrato en el tercer piso del edificio donde está mi laboratorio, así que veo su fotografía cada día al ir a trabajar. Más importante que eso, o ¿quién sabe?, quizá debido a eso, el virus que mi mujer y

yo acabamos desarrollando se fundamentaba en el concepto de la inactivación del gen Rb en los tumores. Así que, de alguna manera, soy el producto (menor, defectuoso e inmerecido) del profesor Knudson. Su recuerdo, su imagen, su trabajo aún siguen inspirándome y creo que a él le gustaría saber que muchos investigadores han intentado tomar el gen Rb como una diana molecular para el tratamiento del cáncer, aunque sea generando un virus como el Delta-24, que solo se replica y mata a la célula cuando el gen Rb, ese gen que Knudson imaginó, está inactivado.

Los descubrimientos que apuntaron a la interacción y el balance entre oncogenes (que favorecen la formación de tumores) y genes supresores tumorales (que impiden que se formen) crearon una nueva teoría del cáncer, una nueva explicación molecular con grandes implicaciones. Debido a que un solo científico está en el meollo de los dos conceptos, tenemos que detener el reloj de la historia aquí y contar su vida personal y profesional. Así que, señoras y señores, permítanme presentarles a Robert Weinberg.

Quién sabe si pensando en *Walden*, la obra del escritor americano Henry David Thoreau, Robert Weinberg decidió construirse una cabaña de madera en el bosque de New Hampshire. Es una cabaña, pero no por ello se trata de un edificio simple: es rústica, pero sofisticada a la vez, con varias estructuras construidas a su alrededor. Y digo esto, o empiezo con esto, porque, ya ven, dentro del alma de este venerado científico existe el corazón llano de un carpintero. Y ese corazón le ha hecho comportarse como una persona sencilla y amable, ser un gran profesor, con muchos alumnos que han seguido su senda en la investigación del cáncer, y también un gran colaborador.

En la década de los cincuenta, Weinberg añadió a la construcción de cabañas en el bosque otro hobby. Se dedicó a

investigar la genealogía de su familia, suponemos que para entender mejor quién era. Gracias a esta afición el árbol genealógico de Weinberg puede seguirse hasta el siglo XVII, en Alemania. Desde entonces, todos los varones Weinberg comparten el mismo cromosoma Y, porque este cromosoma se segrega de padres a hijos junto al apellido (esto pasa también en España: probablemente todos los varones con primer apellido Fueyo tengamos el mismo cromosoma Y, salvo interferencias de amantes más o menos secretos).

Los padres de Weinberg escaparon de la Alemania nazi en 1938 y él, nacido en 1942, nunca olvidó, o no permitió que se le olvidase, que era hijo de refugiados. Su historia familiar también le hizo comprender que no existe la seguridad permanente, que uno puede estar triunfando hoy y las circunstancias pueden cambiar mañana y precipitarle al fracaso. Además de estas dos percepciones (ser hijo de refugiado y lo inestable que es la vida), su familia trató de enseñarle a no ser demasiado visible, porque si destacaba demasiado, los «malos» vendrían a por él. A la larga, me temo que en esto último no pudo complacerles, porque se acabaría convirtiendo, con más de setenta premios internacionales, en uno de los científicos biomédicos más famosos del mundo. Otra herencia de la familia viene por los idiomas, y Weinberg habla inglés (el idioma de su país), alemán (el del país de sus padres), hebreo (el de su etnia y el que se habla en las escuelas donde lo educaron), holandés, ruso y francés.

Cuando era un adolescente, influenciado por su vida personal, Weinberg se interesó en conocer los aspectos históricos, sociales y psicológicos de los refugiados. Este interés nació en las conversaciones con su abuelo, al que ayudaba en el sótano de la casa a reparar máquinas de coser. Este ejercicio de desmontar y montar aparatos eléctricos y mecánicos le llevó a desarrollar una cierta habilidad para resolver problemas de

todo tipo. Ya en la universidad, pensó en cursar Medicina, aunque no estaba seguro de si su ritmo de sueño se acoplaría a un estudio tan intensivo. Y cuando le explicaron en qué consistían las guardias, y que en ocasiones debería trabajar cuarenta y ocho horas seguidas y durmiendo poco, decidió que ese tipo de trabajo no era para él (cualquier residente a la salida de una guardia estaría de acuerdo con Weinberg). Poco después, tras hacer un curso en genética en la década de los sesenta, cuando se sabía poco de este tema, se convenció de que quería ser biólogo, un científico.

Entró en la universidad con entusiasmo, pero sus notas no estuvieron a la altura y nunca fueron brillantes. A pesar de eso, sus maestros reconocieron su talento y le hicieron buenas cartas de recomendación, que le abrieron el camino para ser admitido como estudiante de doctorado en el prestigioso Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) en Boston, considerado por muchos una de las mejores universidades de ciencias del mundo.

Nada más ser aceptado, sin embargo, decidió aplazar su incorporación y aceptó, guiado por sus preocupaciones sociales, un trabajo de profesor de Biología en una universidad para estudiantes negros en Alabama. Allí descubrió, entre otras cosas, que los ciudadanos negros que se registraban para votar perdían sus trabajos y eran expulsados de sus tierras. También supo que podía enseñar y que le gustaba hacerlo. Poco después, con su nuevo bagaje cultural y académico, regresó al MIT. Sus primeros estudios fueron sobre la formación del ARN mensajero. En esos experimentos comenzó a trabajar con un virus que infecta a los primates, llamado SV40, y que produce cáncer en roedores, pero no en humanos. De todos modos, que produjera cáncer o no a Weinberg no le preocupaba en absoluto. Su interés estaba en la biología de las células normales.

En los años setenta, cuando Nixon declaró la «guerra contra el cáncer», el MIT solicitó fondos para crear un instituto para tratar esta enfermedad: un conjunto de laboratorios que se dedicarían a la ciencia básica, sin tener ningún hospital asociado. Weinberg se unió a este organismo en 1974 y ya no se mudaría a ninguna otra institución. Un virólogo llamado David Baltimore había hecho importantes descubrimientos en retrovirus y Weinberg se puso a trabajar con estos virus. Así, bajo la dirección de Baltimore, aprendió los conceptos fundamentales del riguroso método científico. Los retrovirus, como ocurría con el SV40, también producían cáncer, pero Weinberg seguía sin tener curiosidad por esta enfermedad.

Así que, por más que el destino lo llamaba a estudiar el cáncer, nuestro héroe pasaba de largo sin atender a esas llamadas. Hasta que un día, en 1978, yendo a trabajar, en medio de una gran nevada, y atravesando un camino cubierto con casi un metro de nieve, tuvo una gran idea: si se podía tener material de virus que producía cáncer, entonces era también posible sacar el ADN de células cancerígenas y pasar ese ADN, cortado en trozos, a células normales y ver qué región del ADN era capaz de convertir una célula normal en una tumoral. Es decir, cortar el ADN en pedacitos permitiría saber qué trocito contenía un oncogén.

Un año después comenzó a tener pruebas de que, efectivamente, en las células de cáncer existían partes del ADN que contenían genes protumorales. Utilizando esa metodología fue capaz de descubrir el primer oncogén humano (que publicó en la revista *PNAS* en 1979). Este gen fue llamado Ras. Ras sigue siendo uno de los oncogenes más importantes y está activado en un 25 por ciento de todos los tipos de cáncer, incluyendo los de colon, pulmón y páncreas.

Por si ese descubrimiento no fuese suficiente, su laboratorio también clonó el primer gen supresor tumoral: el gen Rb, del

que hemos hablado antes al hablar sobre Knudson. Veamos cómo Weinberg comentó el descubrimiento en *Oral History Colection* (y notemos la gran humildad de este gigante de la ciencia). Traduzco del inglés:

> El caso es que en 1985 yo tenía un nuevo estudiante de posdoctorado, Stephen Friend, que estaba entusiasmado con un apasionante proyecto para clonar el gen que otros habían implicado en la causa de un raro tumor infantil llamado retinoblastoma. El gen retinoblastoma funcionaba claramente de un modo diferente al oncogén Ras que nosotros y otros habíamos encontrado. El oncogén Ras era hiperactivo. El gen del retinoblastoma participaba en la biología del cáncer y en la formación del cáncer siempre que estuviese inactivado y, por lo tanto, uno hacía la analogía de que el oncogén Ras era como un pedal de acelerador atascado en un coche y el gen del retinoblastoma, cuando faltaba, era como un freno defectuoso. El gen Rb privaba a la célula de su capacidad para detener su propia proliferación. No sabíamos dónde se encuentra exactamente ese gen en el vasto genoma humano y tampoco teníamos las técnicas para encontrarlo. Así que él comenzó una colaboración con un biólogo llamado Thaddeus Dryja que había estado buscando hitos, postes y mojones a lo largo del cromosoma 13, en donde era probable que se encontrase el gen del retinoblastoma. Y, por una extraña coincidencia, trabajó con uno de los fragmentos del cromosoma que Thaddeus Dryja había elegido y allí, justo en el medio, se encontraba el gen del retinoblastoma. [...]Así que yo tuve relativamente poco que ver, aparte del hecho de que creé el entorno en el que pudo ocurrir el descubrimiento. Por eso siempre sonrío cuando la gente dice «Bob Weinberg clonó el primer gen supresor tumoral».

Esos dos fueron los mayores descubrimientos de Weinberg. Por la idea del oncogén se les concedió el Premio Nobel a los científicos Bishop y Varmus, que averiguaron que el Src era capaz de producir tumores. Y es posible que un día haya otro Premio Nobel para los genes supresores tumorales, pero por el momento nadie ha encontrado cómo utilizarlos para crear

nuevas terapias para el cáncer. Quizá Weinberg, que ha merecido dos veces el Nobel, se quede sin ninguno, cosa que, en realidad, no tiene ninguna importancia... Hace poco estuve en una de sus conferencias, dada por Zoom; llegó tarde porque había habido un atasco en la carretera que une donde está su cabaña y la universidad. Tiene ochenta años y sigue lleno de entusiasmo.

Weinberg ha tenido y sigue teniendo una influencia enorme en la filosofía del cáncer, y ha hecho esfuerzos notables por tratar de caracterizar los aspectos más importantes de esta enfermedad a nivel celular y molecular. En un librito se atrevió a definir qué es el cáncer. En ese volumen, titulado *One Renegade Cell: How Cancer Begins*, explicó los descubrimientos en el campo de la oncología que habían tenido lugar en las últimas décadas. Esa obra fue la continuación lógica de uno de sus libros anteriores, en el que mezclaba los descubrimientos con su biografía personal y científica y que se tituló *Racing to the Beginning of the Road: The Search for the Origin of Cancer* (y del que poseo y atesoro una primera edición firmada por el autor).

En los setenta se descubrió el gen p53, que es el gen supresor tumoral más mutado en el cáncer humano. Por un error —se estudió una copia del gen mutado— se pensó por unos años que el p53 era un oncogén, pero luego —la ciencia es un mecanismo de autocorrección constante— se descubrió que la proteína codificada por el gen normal es poco menos que «el guardián del genoma» y que es capaz de hacer que la célula con anomalías genéticas cometa un suicidio altruista (apoptosis) para evitar su conversión en una célula de cáncer.

En el campo de la terapia, a finales de los setenta, se aprobó por primera vez el tamoxifeno, que había sido utilizado como anticonceptivo, para tratar tumores de mama que expresan receptores para la hormona estrógeno. Este fue un gran paso

para el desarrollo de la hormonoterapia del cáncer de mama. La hormonoterapia es un tratamiento menos tóxico que la quimioterapia, y resulta muy efectivo en algunos tumores.

Por esos mismos años, el caballo de John Wayne volvió solo a casa (como cantó Sabina): el actor —y controvertida figura política— falleció de cáncer de pulmón.

A mediados de la década de los ochenta, se descubrió que una gran mayoría de los tumores de cuello de útero contienen el ADN de un virus: el del papiloma humano. Y de nuevo se estableció la correlación entre virus y cáncer, como se había hecho previamente, primero con el virus de Rous y luego con el Epstein-Barr. La conexión del virus del papiloma humano con el cáncer de útero, sin embargo, es diferente porque tiene implicaciones extraordinarias: este conocimiento servirá de base para la profilaxis y la prevención del cáncer de útero. Por ello, este hallazgo constituye uno de los mayores avances de la ciencia contra el cáncer de todos los tiempos. Quizá sea bueno rebobinar la película de los hechos y recordar aquí cómo ocurrió todo.

En contra de la opinión predominante durante los años setenta, un investigador alemán con una comprensión del problema muy superior a la de sus colegas, Harald zur Hausen (que obtendría el Premio Nobel y a quien he tenido el gran honor de conocer) pensó que el virus del papiloma humano (VPH) era la causa del cáncer de cuello uterino. Su teoría era más o menos esta: las células tumorales infectadas por el virus contienen proteínas que incitan a la rebelión, al crecimiento sin pausa y al deseo de ser inmortales (resistentes a la sentencia de muerte a la que eran condenadas las células normales si cometían esa tropelía). Así, en 1983 Zur Hausen detectó el ADN del VPH en biopsias de cáncer de cuello uterino. En 1984, clonó los VPH de pacientes con cáncer, y luego otros investigadores mostraron que el VPH había infectado la gran

mayoría de los tumores de cuello uterino que fueron examinados en todos los países del mundo.

La investigación de Harald zur Hausen llevará al desarrollo de una vacuna para prevenir la infección por el virus del papiloma humano e impedir el desarrollo de los tumores uterinos, al mismo tiempo. Un doble efecto increíble de una sola vacuna. ¡Viva la ciencia!

A finales de los ochenta se produjo otro descubrimiento al establecerse que un gen llamado HER2 o erbB2 tiene relación con el grado de malignidad del cáncer de mama. Las pacientes cuyos tumores expresan este gen tienen peor pronóstico que las que no. Este descubrimiento es importante porque abrió un nuevo campo, el de los marcadores moleculares de los tumores. Y basándose en ellos, años más tarde, aparecerá una nueva estrategia terapéutica llamada medicina de precisión o terapia dirigida a una diana molecular. La premisa de este tipo de medicina es la siguiente: si un cáncer tiene un marcador específico, como el HER2, este puede ser su talón de Aquiles porque será posible diseñar tratamientos contra esa diana en particular, es decir, contra ese tumor en concreto, dicho de otro modo, para ese paciente específicamente. Medicina personalizada.

En mayo de 1981, el mundo de la música perdió a una leyenda cuando Bob Marley murió tras una batalla de cuatro años contra un cáncer de piel, cuyo origen se hallaba en un dedo del pie. Bob Marley, pionero y divulgador de la música jamaicana *reggae* que cantó superéxitos del momento como «No woman, no cry», «I shot the sheriff» y «Buffalo soldier», y que popularizó la filosofía *rasta* y el consumo de marihuana, fue también un líder de movimientos pacifistas y un activista contra el racismo. Su temprana muerte estuvo propiciada por la

amalgama de un diagnóstico equivocado, un tratamiento demasiado conservador, la renuncia al tratamiento médico científico y la adopción de métodos alternativos de dudosa eficacia. Su caso recuerda, de alguna triste manera, al de la muerte de Steve Jobs. Esta es la historia de los últimos años del famoso cantante de *reggae*.

Cuando tenía treinta años, el cantante visitó al médico por lo que parecía un hematoma debajo de la uña del dedo gordo del pie y este le aconsejó observación y un seguimiento de la evolución, que debería ir encaminada hacia la reabsorción de la sangre y la desaparición de la lesión negruzca. Sin embargo, con el paso de las semanas, la lesión no disminuyó de tamaño, sino que parecía estar creciendo. Marley visitó a otro médico que mandó hacer una biopsia. El examen del tejido demostró la presencia de un melanoma. Debido a ello, el doctor le aconsejó la amputación del dedo gordo del pie. A Marley no le gustó nada la idea y pidió que se le hiciera una cirugía conservadora que consistió en la resección de la lesión y poco más. El jamaicano se negó a recibir más tratamiento convencional. Durante varios años se encontró bien y sin síntomas de cáncer. Pero seis años después del diagnóstico, Marley se desmayó cuando preparaba un concierto en Nueva York. En el hospital le diagnosticaron un melanoma metastásico que se había extendido a varios órganos, incluido el cerebro. También entonces rechazó las estrategias terapéuticas que le ofreció el centro hospitalario y optó por tratamientos alternativos que incluían inyecciones de ozono y vitaminas. Su estado general continuó deteriorándose, y cuando regresaba a Jamaica su avión tuvo que aterrizar en Miami porque se encontraba a las puertas de la muerte. Marley falleció en Florida a los treinta y seis años. Se dice que las últimas palabras a su hijo fueron: «El dinero no puede comprar vida».

Ya en la década de los noventa, se observó que la detección

de sangre en las heces podía indicar la presencia de un tumor de colon en un estadio temprano, por lo que podría ser susceptible de un tratamiento eficaz. Realizar este test cada año llegó a reducir la frecuencia de muertes debidas a este tipo de cáncer. Se piensa que si el test se realizase con regularidad y a toda la población se podría reducir la mortalidad en uno de cada tres casos de neoplasia de colon.

Casi al mismo tiempo se descubrió el gen BRCA1. Las anormalidades en este gen pueden ser hereditarias y se asocian a un riesgo mayor en la población en la que el gen no está mutado de cáncer de mama y ovario, pero asimismo se ha mostrado correlación con el riesgo en otras clases de cáncer que también pueden afectar a los hombres. Poco después se clonaría el gen hermano, el BRCA2, que sirve de marcador de riesgo para los mismos tipos de tumores que el BRCA1. Este gen se hizo famoso gracias a la actriz Angelina Jolie, cuyas declaraciones y decisiones aumentaron significativamente el número de mujeres que han optado por hacerse el test (ver más adelante).

A finales de los noventa se demostró en varios estudios clínicos que un anticuerpo, llamado rituximab («ab» es la abreviación de «anticuerpo», en inglés, así que la mayoría de los fármacos terminados en «ab» se refieren a anticuerpos contra proteínas celulares). Este anticuerpo ataca a los glóbulos blancos que están anómalos en un tipo de linfoma que es resistente al resto de tratamientos. Este nuevo método fue el primero de una serie de anticuerpos que se desarrollaron con posterioridad y que se siguen desarrollando como terapia para diferentes tipos de tumores tanto líquidos —como linfomas y leucemias— como sólidos —como el de mama o el de pulmón —. Uno de estos anticuerpos se llama «trastuzumab» («ab», otra vez), que tiene como diana las células cancerosas de cáncer de mama que presentan la proteína HER2.

En 1994 murió Jacqueline Kennedy Onassis, exmujer del presidente de Estados Unidos y del magnate griego, de un linfoma de tipo non-Hodgkin. Tenía sesenta y cuatro años y falleció unos días después de dar un último paseo por el Central Park de Nueva York.

En 2001 falleció de cáncer de pulmón George Harrison. El Beatle más tranquilo y callado, el más joven y espiritual, fue el guitarrista líder de la banda. Comenzó a componer canciones más tarde que otros miembros del grupo, pero dejó éxitos que siguen siendo muy populares. También triunfó en su carrera después de que los Beatles se separaran.

En esta década dos investigadores —Ramon Parsons, de la Universidad de Columbia en Nueva York, y Peter Steck, del M. D. Anderson Cancer Center— descubrieron uno de los genes supresores tumorales que están inactivados con más frecuencia en muchos tipos de cáncer avanzado. Peter Steck hizo su hallazgo mientras mi mujer y yo acudíamos a sus reuniones de laboratorio. Y aunque no participábamos directamente en el proyecto, sí que vivimos el suspense, el drama y el feliz desenlace del proceso. Podemos decir que fuimos testigos de cómo se descubre un gen, del principio al final, y muchas décadas después aún nos llena de emoción recordarlo.

El siglo XXI se inició con otro gran descubrimiento que abrió definitivamente la puerta a la medicina de precisión o tratamientos dirigidos a una diana molecular. Se trató de un fármaco, una molécula pequeña, que se llamó «mesilato de imatinib» (aquí «ib» indica que no es un anticuerpo, sino un compuesto químico, como el de la aspirina) cuyo nombre comercial es Gleevec. Este medicamento ataca a células que expresan una proteína relacionada con el cromosoma Filadelfia. Con este tratamiento se comienza a sugerir que el cáncer puede dejar de ser fatal y convertirse en una enfermedad que podría controlarse de modo crónico. Pronto se sabrá que este fármaco

puede ser útil en otros tipos de tumores, incluyendo algunos del tracto digestivo.

El Gleevec generó una euforia que nunca se había visto en el mundo de la oncología moderna. Un sentimiento generalizado al ver la luz al final del túnel, de pensar que por fin podríamos acabar con el cáncer. Llevados por esta euforia, muchos científicos y oncólogos decidieron olvidar, al menos por un tiempo, que los tumores son muy heterogéneos a nivel molecular y celular, y que la dinámica de la evolución de los clones tumorales casi asegura la vuelta del cáncer cuando se usa un fármaco que ataca solo una vía molecular en un grupo de células, pero que no evita que surjan clones resistentes, debido a la evolución darwiniana del tumor.

Es por entonces cuando se desarrollará finalmente la vacuna contra el virus del papiloma humano. Esta vacuna será la primera aprobada para prevenir un cáncer de útero. Yo no pensé que esta vacuna pudiera ser polémica, no creo que lo creyera mucha gente. No sé si el lector podrá adivinar por qué lo fue. El asunto es que algunas autoridades eclesiásticas y varios políticos conservadores cortos de vista insistieron en que la administración de la vacuna abría la puerta al sexo libre. Un razonamiento anómalo, producto de mentes perversas. La vacuna, por supuesto, no da permiso para nada. Ni sugiere ni prohíbe hábitos. Previene una infección. Y previene un cáncer. Es un avance científico que protege de la infección por un virus que causa la muerte de parte de las personas infectadas. Para una sección minoritaria del intolerante clero canadiense —que no creo que representase la opinión general de la Iglesia católica—, esta vacuna daba licencia para pecar. Triunfó la razón, al menos por ahora. Y la vacuna se distribuyó en todos los países.

La vacuna fue la última palanca para subir al podio del Premio Nobel a Harald zur Hausen. Y esto también fue

polémico. La misma semana del anuncio de su Nobel, la revista *Science* publicó que se estaba investigando la conexión de AstraZeneca con la concesión del galardón a Zur Hausen. Esta empresa desarrolló la vacuna, y acababa de establecer una colaboración con la Fundación Nobel para aumentar la visibilidad de los premios. A muchos observadores les llamó la atención que directivos de AstraZeneca formasen parte del comité que decidió dar el premio a Harald. El escándalo se acabó diluyendo con el tiempo, pero, aunque puso en entredicho el apoyo de la farmacéutica a la Academia Sueca, nunca creó dudas sobre los enormes méritos del científico alemán.

En el año 2008, Ted Kennedy, senador y hermano del presidente John F. Kennedy, falleció de un tumor cerebral. Y Paul Newman, una de las mayores estrellas de Hollywood de todos los tiempos, de cáncer de pulmón. Newman, que había fumado hasta treinta años de morir, falleció a los ochenta y tres años de edad. Según el *New York Times*, Newman le dijo una vez a un periodista: «Somos tan derrochadores con nuestras vidas. El truco de la vida es entrar y salir del planeta con el menor alboroto posible. No pretendo ser un santo. Simplemente creo que en la vida tenemos que ser un poco como el agricultor, que devuelve a la tierra lo que saca».

La segunda década del siglo XX comienza con uno de los mayores descubrimientos de la terapia del cáncer de todos los tiempos: se trata de otro anticuerpo monoclonal, pero este no está dirigido contra el cáncer, sino que activa directamente los glóbulos blancos para que lo ataquen. El anticuerpo se llama ipilimumab, y su objetivo es la proteína CTLA-4. Pronto se comprueba que este tratamiento es muy eficaz en pacientes con melanoma, y con posterioridad se demuestra que es útil también para tratar otros tipos de tumores, tanto como tratamiento único como en combinación con otros anticuerpos

o con diferentes terapias. Gracias a este descubrimiento mi compañero de hospital Jim Allison, jefe del Departamento de Inmunología en el M. D. Anderson Cancer Center, recibió junto con Tasuku Honjo el Premio Nobel de Medicina. Pronto se añadiría otro anticuerpo que funciona por el mismo mecanismo que el ipilimumab, que cuando se usa para tratar melanoma, por ejemplo, aumenta la supervivencia de algunos pacientes en más diez años, y que se llama pembrolizumab, y que va dirigido contra una proteína llamada PD-1.

Estos tratamientos son diseñados con una hipótesis completamente diferente a la de la terapia personalizada o medicina de precisión, que está basada en pequeñas moléculas y que tiene como dianas anormalidades moleculares de los tumores. Jim Allison vino a decir: no me importa la composición genética del tumor, tampoco me importa en qué órgano reside o si es metastásico; yo quiero despertar el sistema inmune y que este se encargue de destruirlo. La cura vendría desde dentro del paciente, y el anticuerpo solo abriría la puerta para que eso ocurriera. Con los primeros resultados, se despertó una nueva euforia (una que no sentíamos desde el Gleevec): de nuevo íbamos a curar todos los tumores. No fue así. La cosa es mucho más complicada de lo que parece. En este momento, de todos modos, un 20 por ciento de los tumores responden a los tratamientos de inmunoterapia como el diseñado por primera vez por Jim Allison. Y la revolución de la inmunoterapia contra el cáncer no ha hecho más que empezar.

En 2011 murió Steve Jobs, víctima de un cáncer de páncreas, a la edad de cincuenta y seis años. Jobs no padecía el tumor de páncreas más común para el que las posibilidades de curación pueden ser limitadas. El genio de la informática tenía una forma más rara de cáncer, que es conocida como «cáncer neuroendocrino», un insulinoma. Estos tumores crecen lentamente y son más fáciles de tratar. Si cuando se

diagnostican no están extendidos y se operan, se pueden curar. Pero Jobs rechazó la cirugía y se propuso eliminar el cáncer utilizando una dieta y otros tratamientos. Más tarde, con la progresión del cáncer, se sometió a un trasplante del hígado, pero para entonces ya era tarde para que funcionase ningún tratamiento.

Un año después, Donna Summer, considerada la «reina de la música disco», falleció de cáncer de pulmón a los sesenta y tres años de edad. La cantante había comentado que la causa del cáncer había sido la inhalación del polvo de los escombros del atentado terrorista contra las Torres Gemelas en Nueva York. Durante el derrumbe de los edificios, Summer estaba hospedada en un hotel cercano a los rascacielos. Para algunos especialistas, sin embargo, la causa más probable fue el tabaquismo.

Durante estos años, se inició el proyecto Atlas del Genoma Humano con el objetivo de analizar el ADN y otros cambios moleculares en más de treinta tipos de cáncer humano. Este proyecto consigue la clasificación sistemática de los tumores de acuerdo a los hallazgos genéticos y no solo por el tejido donde se originan o el órgano donde crecen. El primer tumor que fue analizado fue el gliobastoma, el tumor primario y maligno del cerebro más frecuente. La investigación logró muchos aciertos y además confirma lo que ya sabíamos. Sin embargo, no consiguió descubrir genes de gran relevancia para el cáncer como las mutaciones del gen IDH1 en tumores de adultos o de la Histona 3 en los tumores cerebrales de niños. En el análisis se incluyen sobre todo enfermos de raza blanca y origen europeo, por lo que no aporta información sobre los tumores que sufren pacientes de otras razas.

En cuanto a la prevención del cáncer, se produjo un adelanto que no fue motivado por los científicos, sino por una actriz de cine, una estrella de Hollywood y una *influencer*. El 14 de mayo

de 2013, Angelina Jolie, que ya era una estrella consagrada en el mundo del cine, publicó un editorial en el *New York Times*, quizá el periódico más influyente del mundo, en el que explicaba que había optado por una operación profiláctica para prevenir el cáncer de mama. Estas fueron sus palabras (la traducción del inglés es mía):

> La verdad es que soy portadora de un gen «defectuoso», el BRCA1, que aumenta considerablemente mi riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario. Mis médicos han calculado que tengo un 87 por ciento de riesgo de sufrir cáncer de mama y un 50 por ciento de riesgo para el cáncer de ovario, aunque el riesgo es diferente para cada mujer. Solo una parte de los tumores de mama se deben a una mutación genética heredada. Las mujeres que tienen un defecto en el BRCA1 tienen un riesgo medio del 65 por ciento de padecerlo. Una vez supe que esa era mi realidad, decidí actuar de modo proactivo y minimizar el riesgo de cáncer todo lo que pudiera. Tomé la decisión de someterme a una doble mastectomía preventiva. Empecé por las mamas, ya que mi riesgo de cáncer de pecho es mayor que mi riesgo de tumor de ovario, y la cirugía es más compleja.

Después de manifestar que, hasta el momento, había mantenido su decisión y la cirugía en secreto, explicaba que había llegado la hora de comunicar su experiencia porque podía ser útil a otras mujeres:

> Ahora escribo sobre ello porque espero que otras mujeres se beneficien de mi experiencia. El cáncer sigue siendo una palabra que infunde miedo en el corazón de la gente, produciendo una profunda sensación de impotencia. Pero hoy en día es posible saber, mediante un análisis de sangre, si se tiene propensión al cáncer de mama y de ovario, y así, actuar en consecuencia.

Y concluía diciendo:

> Espero que esto ayude a cualquier mujer que me lea a comprender que tiene opciones. Quiero animar a todas las mujeres, especialmente si tienen antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario, a que busquen la información y los expertos médicos que puedan ayudarlas en este aspecto de su vida, y a que tomen sus propias decisiones con conocimiento de causa.

Este anuncio de Angelina Jolie sobre el gen BRCA1 y su decisión de someterse a una mastectomía profiláctica bilateral inició el «efecto Angelina», con un aumento de los exámenes genéticos en las mujeres. Aunque las cifras varían mucho, se ha sugerido que la tasa de pruebas de BRCA aumentó un 64 por ciento en las dos semanas posteriores a su anuncio. También creció el número de mastectomías bilaterales profilácticas y la extirpación simultánea de pechos y ovarios en pacientes con riesgo de cáncer hereditario o que sufrían un cáncer y tenían la mutación en el BRCA1. La cirugía profiláctica del cáncer es posible gracias a los avances en el conocimiento de la genética de los tumores.

También en el año 2013, unos médicos colombianos pidieron ayuda a los centros de control de enfermedades estadounidenses para consultar un caso de cáncer extraordinariamente raro. Se trataba de un varón de cuarenta y un años con sida que presentaba una afección rara tanto del pulmón como de los ganglios linfáticos. El cuadro clínico era el de un cáncer de pulmón con metástasis, pero el análisis microscópico de las biopsias mostraba un tejido que era muy difícil de identificar. Desde Colombia se mandaron las muestras a Estados Unidos. Con gran sorpresa, los médicos norteamericanos descubrieron que las células del tumor no eran humanas. Un equipo de investigadores estadounidense dedicado al estudio de enfermedades y muertes inexplicables decidió que había dudas entre un tumor o una infección.

Llamaba la atención que las células eran diez veces más pequeñas que las de un tumor humano y tenían tendencia a fusionarse. Finalmente, estudios de biología molecular identificaron en el tumor el ADN de un parásito, una tenia (*H. nana*). El paciente falleció setenta y dos horas después del diagnóstico. El caso fue cerrado cuando al concluirse que se trataba del tumor originado en un parásito que había «metastatizado» a los tejidos de un ser humano. Se trata de un caso excepcional de cáncer contagioso entre diferentes especies y que solo puede ocurrir si la inmunidad del paciente está debilitada (en este caso, por el virus del sida).

En 2015 se aprobó por primera vez el uso de un virus oncolítico para el tratamiento de los melanomas metastásicos que no se pueden operar en Estados Unidos. Se trata de un virus modificado que expresa un inmunomodulador y que se conoce como T-VEC. En China ya se había aprobado con anterioridad un virus oncolítico para tratar los tumores de cabeza y cuello, en este caso un adenovirus. Este adenovirus se administra conjuntamente con quimioterapia. Además, en Japón se ha aprobado en 2022, mientras escribo este párrafo, un virus oncolítico para el tratamiento de los tumores cerebrales. Los virus oncolíticos actúan infectando los tumores, matando células tumorales y estimulando una respuesta inmunitaria contra las células cancerosas en todo el cuerpo. Estos avances autorizados por las agencias que regulan el uso de medicamentos en tres países tan diferentes entre sí posibilitarán que otros virus oncolíticos puedan llegar a ser aprobados para el tratamiento de otros tumores en los próximos años en más países.

En 2016, en Estados Unidos, a raíz del fallecimiento del hijo de Joe Biden víctima de un tumor cerebral, se lanzó el programa Cáncer Moonshot, que proporciona fondos del Gobierno para acelerar la investigación del cáncer, tanto para

prevenir como para diagnosticar y desarrollar nuevos tipos de tratamiento. Este año también murió el creativo cantante de rock David Bowie debido a un cáncer de hígado.

Un año después se autorizó un tipo de terapia muy sofisticada que usa glóbulos blancos quiméricos (es decir, manipulados genéticamente y que contienen ADN celular humano y viral) para tratar tanto leucemias, linfomas y mielomas como tumores sólidos. La primera generación de este tipo de tratamiento, llamado de células CAR-T, produce resultados espectaculares en la leucemia linfoblástica aguda de los niños y adultos jóvenes y en linfomas de células B. Para realizar este tratamiento se extraen los glóbulos blancos del paciente y se modifican en el laboratorio para que ataquen directamente a células que expresan una proteína determinada en su superficie. Una vez modificadas, estas células quiméricas se vuelven a transfundir al paciente para que, ya en la corriente sanguínea, detecten y destruyan las células diana. Entre las desventajas de este tratamiento se cita el hecho de que atacan a células del tumor que expresan una determinada proteína, y no a las demás, así como la frecuente toxicidad, en muchos casos neurológica, y el alto coste. Debido a ello, se reservan todavía para casos en los que otras estrategias, incluyendo trasplantes de médula ósea, han fracasado. Nuevas generaciones de este tipo de terapia implicarán con muchas probabilidades la mejora de los aspectos negativos que aquejan las CAR-T actuales.

También en 2017, la agencia reguladora de medicamentos estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés) dio el visto bueno a una serie de análisis basados en cientos de genes para detectar cambios genéticos que pueden ser usados como diagnóstico y dianas moleculares en varios tipos de cáncer.

En 2018, el ensayo clínico TAILORx demostró que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en etapa temprana no se

benefician de recibir quimioterapia después de la cirugía. Se diseñó un análisis de veintiún genes asociados para decidir si pacientes con cáncer de mama HER2-negativo, positivo para receptores hormonales y en estadio temprano que no se ha diseminado a los ganglios linfáticos, deben recibir o no quimioterapia posoperatoria. Este es uno de los primeros ensayos basados en conocimientos de la genética de los tumores que permiten seleccionar pacientes de manera personalizada para escoger las mejores opciones terapéuticas y evitar toxicidad.

Aretha Franklin, la reina del soul, nombrada recientemente por la revista *Rolling Stones* la mejor cantante de todos los tiempos, murió de cáncer de páncreas ese mismo año. Cinco años después, en 2023, falleció Pelé, el rey del fútbol, de un cáncer de colon.

En la primera década del siglo XX se correlacionó el uso de polvos de talco en la higiene íntima femenina y el cáncer de ovario. Este cáncer se considera un asesino silencioso para el que a veces no existe una estrategia terapéutica curativa. En Estados Unidos, veinte mil mujeres lo sufren cada año. En la actualidad, la compañía farmacéutica que produce los polvos de talco ha vuelto a ser noticia por su reacción a las decenas de miles de denuncias de las mujeres en las que coincidían el uso de polvos de talco para su higiene femenina y el cáncer de ovario. La compañía en cuestión, Johnson & Johnson, se ha declarado en bancarrota y ha cambiado su nombre. Los polvos de talco aún se venden en algunos países del mundo. Varias multinacionales farmacéuticas como GlaxoSmithKline, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Schering-Plough, Abbott Labs, TAP Pharmaceuticals, Wyeth y Merck han pagado millones de dólares a pacientes como compensación por problemas causados con sus productos.

El tema del cáncer es un asunto duro, pero, a pesar de ello,

hay razones para el optimismo. La historia indica que estamos entrando en una especie de era de Pericles para la investigación. Y si durante la Antigüedad Grecia progresó más que ninguna otra civilización en Occidente, en la primera mitad del siglo XXI la investigación del cáncer está alcanzando un nivel que no pudimos predecir ni siquiera hace solo una decena de años. La historia continúa mostrando que la voluntad del ser humano prevalecerá por encima de los obstáculos que nos presenta el cáncer. Hasta hace bien poco, después de miles de años de estudio, no hemos conseguido controlarlo porque el problema es inmenso y la vida del ser humano, muy breve. Apenas hace unos cientos de años, los conocimientos de un sabio pasaban a unos pocos discípulos. Más tarde, esta sabiduría quedaba guardada en libros a los que tenían acceso los iniciados, eruditos o especialistas. Ahora, la extraordinaria acumulación y análisis de la información producida por varias generaciones de científicos, médicos y pacientes, mantenida en bibliotecas extrasomáticas, que son fácilmente accesibles por cualquier persona interesada de todo el mundo, junto con la cooperación de la inteligencia artificial para descifrar los millones de datos que se producen cada minuto, augura un triunfo del conocimiento sobre la enfermedad. En estos momentos los avances se suceden de modo espectacular a un ritmo casi diario. Y las muertes por cáncer pronto serán asuntos del pasado, recuerdos de otros tiempos.

3
LA GUERRA DE LOS CLONES

Ningún hombre es una isla en sí mismo.

JOHN DONNE

Nada en biología tiene sentido si no se observa bajo el prisma de la evolución. Ese es el gran triunfo de Darwin, que va mucho más allá de la explicación del origen y la evolución de las especies. La evolución es la gran escultora de los organismos, el ciego cincel que esculpe el futuro de los seres vivos. La evolución llevó a que los organismos unicelulares acabaran coexistiendo con los multicelulares. Las opciones siguen abiertas, la competición persiste, con los cambios en el medioambiente varía el significado de los mecanismos de adaptación: el ganador de hoy podría ser el perdedor de mañana. Unos organismos han desaparecido y eso ha dado origen a la proliferación de otros. De alguna manera, la evolución preserva el molde inicial, aquel organismo más cercano al primer ancestro, el origen de todos los demás, el origen de las especies, al mismo tiempo que multiplica las posibilidades del plan primigenio. No hay una solución única para adaptarse a la vida y mantener el flujo continuo del ADN. La diversidad, entre otras cosas, asegura la viabilidad de los organismos y promueve el futuro.

Nuestro cuerpo es una sociedad. Y está mucho mejor organizada que la sociedad civil. En nuestro cuerpo conviven en paz y armonía treinta y siete billones (treinta y siete

millones de millones) de células que, con su propia identidad y función, cooperan por el bien común. Cumplen papeles individuales y al mismo tiempo se aúnan para formar un tejido útil, para trabajar juntas en la función de un órgano, y después, en la coordinación de los órganos para que el cuerpo se comporte como un ente nuevo, que se desenvuelve como una entidad que es más que la suma de sus partes. Esta coordinación de funciones de cada célula es tan perfecta que, a pesar de que no somos más que un mosaico de células, no nos damos cuenta de su existencia —el resto de los animales nunca llegarán siquiera a entenderlo— y vivimos bajo la impresión de que somos un organismo unicelular: una única célula gigante. ¿Cómo han conseguido esto las células? La evolución, que todo lo gobierna, ha construido organismos pluricelulares formando sociedades de organismos unicelulares; las células han aceptado un contrato social donde sus funciones se someten al bien común, al funcionamiento de un organismo superior. Y esta cooperación, que ha sido impulsada y modelada durante millones de años, justifica y prepara futuras evoluciones.

Una vez apareció la vida en la Tierra, hace unos dos mil millones de años, se mantuvo a nivel unicelular durante millones de años. Estos organismos, como las bacterias, proliferaban y proliferan hoy en día dividiéndose sin interactuar con sus semejantes. Y aunque forman colonias, cada organismo responde por sí mismo, y cuando existe algún tipo de interacción, está fundamentalmente basada en una competición fiera por los recursos del medioambiente. Millones de años después de ese reino unicelular puro aparecieron los primeros organismos multicelulares. Una de las hipótesis, popularizada por Lynn Margulis, se fundamenta en la simbiosis. Es decir, que los primeros seres multicelulares aparecieron cuando una bacteria o un organismo parecido permitió que otra viviese dentro de ella en lugar de destruirla. La bacteria

interiorizada, a su vez, cumplía una serie de funciones que complementaban las de la bacteria que la hospedaba, como, por ejemplo, la producción y negociación de energía. Debido a las nuevas prestaciones, la bacteria original se convirtió en un nuevo ser diferente de las dos bacterias que la habían formado. Cuando la primera bacteria decidió aceptar que otro organismo viviera en su interior, comenzaron a establecerse los pactos que llevarían a la larga a un fenomenal contrato social entre cada célula y el organismo que forman todas ellas juntas. Este contrato social ha hecho que nuestras células conserven esas bacterias prehistóricas, que se han convertido en auténticas fábricas de energía y que llamamos mitocondrias, y que aún hoy en día conservan un ADN circular y diferente del de la célula que las ha acogido y son genéticamente parecidas a las bacterias.

No quedaba otra. La formación de seres multicelulares requirió el establecimiento de una sociedad entre los distintos componentes. Una sociedad que tuviese sus propias reglas, independientes de las que rigen el comportamiento egoísta y primitivo de los seres unicelulares. En ese contrato social cada «ciudadano» de un organismo se comprometía a realizar una función que beneficiase a los demás. Y esto incluye, en casos extremos, la muerte altruista, el dar la vida por otros, si eso fuese necesario —y muchas veces lo es— para preservar el bien común. El buen funcionamiento del organismo como un todo requirió una gran coordinación de las funciones de cada célula con las de las demás y llevó a que surgiesen una serie de leyes o condiciones que favorecieran las ventajas del colectivo para cada célula individual y también que impidiesen a las unidades individuales hacer trampa para aprovecharse y vivir a costa del sistema.

Así pues, con el nacimiento de los seres multicelulares, que comprenden numerosos ecosistemas internos (otra vez el

«contengo multitudes» que escribió Whitman), apareció un contrato social a nivel celular que implicaba que el todo se beneficiaba de las acciones de cada parte y donde cada célula obtenía ventajas (acceso a nutrientes, a factores de crecimiento y a un microambiente favorable, y protección contra los microbios) de las que no dispondría si fuese un organismo unicelular. Esa situación no es muy diferente de la ideal que Jean-Jacques Rousseau definió en su obra maestra: *El contrato social*.

Hay que destacar también que la formación y evolución de los organismos multicelulares de cualquier naturaleza (animales y plantas) condujo a la aparición de tres fenómenos nuevos, que no existían propiamente en el mundo de los seres unicelulares. Estos tres fenómenos son: la muerte —propia de organismos multicelulares, aunque los unicelulares, que se dividen para reproducirse, pueden morir, pero no necesitan hacerlo si pueden «reencarnarse» en sus hijos—, el sexo y el cáncer. Así que si bien durante millones de años no existían los animales mortales (*stricto sensu*) ni nadie sufría de cáncer, la evolución de seres simples y de los organismos más complejos acarreó como consecuencia la desaparición de la inmortalidad y la aparición de una enfermedad que ha estado en la Tierra desde mucho antes de que el ser humano caminara sobre su superficie.

Me fascina la idea de un universo con vida, pero sin muerte. Es un concepto demasiado filosófico. Cuando hablamos de que no había muerte antes de los organismos multicelulares, exageramos porque los animales unicelulares pueden morir. Pero queremos indicar que, debido a que podían —en teoría— multiplicarse para reproducirse, podríamos considerar a estos individuos como inmortales. El contraste surge cuando vemos que cualquier organismo multicelular, aunque dé origen a su progenie, no se perpetúa en ellos, como hacen las bacterias,

sino que fallece y sus hijos siguen como individuos del todo nuevos.

La aparición de los seres propiamente mortales y el cáncer llevó a que la evolución favoreciese a organismos que utilizaban estrategias para evitar la muerte temprana y el desarrollo de cáncer, para poder alcanzar la edad reproductiva y mantener la supervivencia de la especie. Cada especie de planta y de animal ha encontrado sus propios mecanismos, que pueden diferir mucho entre ellos. Esto es necesario porque, padezcamos de cáncer o no, algunas de nuestras células van adquiriendo mutaciones que pueden precipitar el desarrollo de un tumor en cualquier momento. Por eso, el cáncer ha podido servir como un elemento de la selección natural: solo los organismos que han sabido cómo evitarlo durante el tiempo suficiente para conseguir una reproducción eficaz y una longitud de vida adecuada al medioambiente han logrado superar la presión impuesta por la evolución.

Para la mayoría de los seres humanos, y demás organismos vivos multicelulares, conseguimos estar libres de cáncer durante parte o toda nuestra vida porque hemos desarrollado un mecanismo, tan sofisticado como el mismo cáncer, para prevenirlo o retrasar su aparición. Un mecanismo propio, que no se halla en los organismos unicelulares o que, como mínimo, carece en ellos de la sofisticación que ha alcanzado en nosotros. Esta salvaguarda para la enfermedad es tan potente que se encuentra y funciona de un modo parecido en la mayoría de los organismos multicelulares complejos del reino animal. Se trata de una defensa interna capaz de detectar enemigos procedentes del exterior, pero también de destruir las células que tienen aberraciones, que pueden poner en peligro el contrato social. Esta fuerza, que patrulla constante y eficientemente el organismo para disminuir las posibilidades de que una célula con mutaciones se multiplique e inicie un tumor, es el sistema

inmune. Es un sistema sofisticado, capaz de adaptarse a nuevas situaciones, flexible y preciso al mismo tiempo, y una de las mayores barreras para el origen y progresión de un tumor. Para que un grupo de células formen un tumor, estas tienen casi necesariamente que derrotar al sistema inmune.

La muerte y el cáncer en los animales, incluyendo el ser humano, son mucho más frecuentes una vez rebasado el periodo en el que las hembras son fértiles. Parecería que, cuando la capacidad de procrear desaparece, con el paso de los años y una vez salvada la supervivencia, la continuidad de la especie, el individuo está menos protegido, que los controles para mantener la homeostasis decaen cuando decae la juventud y la madurez. La inmortalidad es un sueño cuyo contenido es la progenie. Es la producción de esta, y no el mantenimiento de un individuo sano eternamente, lo que garantiza la inmortalidad de la especie. El matrimonio entre un hombre y una mujer, como pensaba Arthur Schopenhauer, es una trampa que nos tiende la naturaleza para conseguir sus metas. El matrimonio heterosexual es un sacramento de la especie.

Así pues, hay que entender el cáncer como un fenómeno casi inevitable en la evolución de los seres unicelulares a organismos multicelulares como lo son la muerte y el sexo para la reproducción. Visto de este modo, es fácil comprender cómo el cáncer tiene su origen en lo que somos y explica de qué forma nuestra capacidad para tratar el cáncer con eficacia se basa en nuestra comprensión de la intrincada y dinámica evolutiva y ecológica subyacente. Este punto de vista muestra también con claridad meridiana que será muy difícil erradicar el cáncer, a menos que renunciemos a ganancias evolutivas fundamentales. Siempre habrá cáncer, porque forma parte de nuestro legado evolutivo. Esta perspectiva indica que es probable que se necesiten nuevos enfoques sobre el comportamiento de esta enfermedad que profundicen en los

aspectos evolutivos si queremos prevenir y tratarlo con una mayor eficacia.

El cáncer nace de una célula rebelde. Porque si todas las células se portasen bien y cumpliesen con sus obligaciones de buenas ciudadanas, el cáncer no existiría o no sería tan grave. Pero sabemos que, desde los tiempos en los que se comenzó a estudiar la sociedad humana, que ya en las organizaciones sociales más primitivas, siempre hubo alguien dispuesto a hacer trampa, a tomar ventaja del sistema, y aunque muchas veces fueron frenados por las regulaciones y las acciones de la mayoría, en otras ocasiones triunfaron y destruyeron la sociedad.

Jean-Jacques Rousseau, filósofo suizo nacido en Ginebra en el siglo XVIII, ha pasado a la historia por proponer el contrato social. Rousseau tenía una visión peyorativa de los filósofos, a los que consideraba amigos y defensores del poder, incluyendo las tiranías. El intelectual no debería tener ese papel en la sociedad. Su preocupación, opuesta a la de quienes se han vendido al poder, fue la de preservar la libertad humana en un mundo en el que los ciudadanos son cada vez más dependientes unos de otros si quieren satisfacer sus necesidades. Sin embargo, la extrema devoción al Estado y al bien común de Rousseau fue un tanto exagerada, o mal interpretada, y fue encarnada por Napoleón y los nazis. Y a nivel político, aunque no esté basado en los mismos medios, sirvió de inspiración al comunismo.

El interés de Rousseau por la elaboración de unas relaciones justas entre el individuo y el grupo social donde está envuelto dieron origen a una de las obras más influyentes en la filosofía moderna: *El contrato social*. Este famoso ensayo establece en su primera frase la premisa que guiará el resto de las reflexiones: «El hombre nace libre y vive encadenado». ¡Qué frase tan brillante y potente! ¡Y qué bien refleja la realidad de muchas

personas en este momento del siglo XXI! Para liberarle de esa esclavitud —un deseo que inspiró a Maximilien Robespierre y fue una de las mayores tesis de la Revolución francesa—, Rousseau propuso construir una sociedad ideal dentro del marco legal de la garantía de los derechos y libertades de todos los ciudadanos. A cambio de estos beneficios y privilegios, el individuo se comprometería a someter su libre albedrío, cuando fuese necesario, al bien común, aceptando las reglas que propiciarían una convivencia pacífica y solidaria del grupo.

El contrato social ha sembrado la semilla para la filosofía política moderna, donde existe un intercambio de derechos y responsabilidades entre el Estado y sus ciudadanos y viceversa. [3] Un sistema en el que se busca un equilibrio entre justicia y libertad. Los individuos que rompen ese contrato y se saltan las normas clave, para una cooperación justa mediante el desarrollo de empresas corruptas —que tienen como fin único el beneficio personal a costa del sistema; que explotan a sus semejantes mediante la opresión laboral o la esclavitud; que apoyan acciones de grupos de delincuentes o terroristas; que buscan el desequilibrio social y el caos político—, ponen en peligro el bien común. Estas manzanas podridas deben ser erradicadas. Pero, en ocasiones, ni la policía ni la sociedad en su conjunto lo consiguen y estos delincuentes tienen éxito —a veces a escala internacional—, y llevan a la destrucción de la economía y del funcionamiento de países enteros.

Ejemplos de grupos cuya búsqueda egoísta y salvaje de su bienestar los lleva a saltarse los derechos de los demás abundan en países actuales de Latinoamérica y África, donde la corrupción, liderada por un pequeño número de individuos, ha sido responsable de la destrucción de la economía nacional, arrojando a una mayoría de los ciudadanos a vivir en la miseria. En otros países, algunos de ellos en América Central y de nuevo África, el grupo que apoya al dictador —a veces con

ayuda de grupos terroristas— forma milicias para incitar y mantener guerras civiles que, a la larga, convierten el país en una zona donde los derechos humanos y los principios más básicos para la libertad y la convivencia quedan suprimidos.

Los narcotraficantes, que buscan el beneficio económico a pesar de que sus negocios perjudican la salud de muchas personas, son otro ejemplo de cómo pequeños grupos que rompen el contrato social ponen en peligro la convivencia y el bienestar de la mayoría de las personas a nivel mundial. Grupos internacionales de narcotraficantes controlan gobiernos y destruyen la justicia en varios países del planeta. Y corrompen la voluntad de los ciudadanos en muchos más.

Y últimamente estamos siendo testigos de asaltos a Parlamentos, como en Estados Unidos y Brasil, por grupos de votantes, apoyados por los supremacistas blancos, que no aceptan haber perdido las elecciones. Estos terroristas domésticos pretenden saltarse las reglas del juego democrático e imponer su voluntad de destruir el modelo de Estado que permite la convivencia pacífica. En Estados Unidos, estos movimientos amenazan constantemente con la regresión del país a momentos del pasado en los que gran parte de la ciudadanía, debido a su estatus o simplemente por el color de su piel o su sexo, carecían de derechos tan fundamentales como el de votar. En España, grupos terroristas como ETA o grupúsculos fascistas en el seno de las Fuerzas Armadas —como los responsables del fallido golpe de Estado del 23 de febrero de 1981— podrían haberse convertido, si no se hubieran disuelto, en una amenaza para el desarrollo normal de las libertades civiles en el marco de una democracia. En resumen, está claro que la ruptura del contrato social por un grupo relativamente pequeño puede poner en peligro el funcionamiento de un país entero o incluso del orden internacional.

Como metáfora, y ya fuera del ámbito político, el contrato social ha sido empleado para describir fenómenos como la homeostasis de los seres vivos multicelulares, donde un grupo de células, en algunos casos de diferentes orígenes, con variados grados de diferenciación y con funciones también distintas (recubrir tejidos, crear el andamio para la construcción de estructuras supracelulares, producir substancias, eliminar desechos) cooperan para formar un órgano que funciona, no como una de las células que lo componen, ni siquiera como la suma de las funciones de las células que lo integran, sino como una entidad completamente nueva y diferente que es el fruto de la colaboración de las distintas unidades celulares trabajando bajo un mismo contrato social.

Y más allá de la célula, la colaboración coordinada de todos los órganos es el resultado de otro contrato social para que una entidad que los engloba a todos funcione como un organismo superior. En este sentido, por poner solo un ejemplo, podemos decir que la mayoría de los órganos del cuerpo humano dan a la sangre y toman algo de ella: el corazón la bombea, el pulmón le da el oxígeno, el hígado la desintoxica, el riñón regula su volumen, y la sangre provee de oxígeno y nutrientes a todos ellos. Así que no es una metáfora descabellada pensar que los organismos vivos funcionan mediante el establecimiento de un contrato social entre las células y entre los órganos para que el organismo funcione como un todo equilibrado y eficaz.

Este contrato marcha tan bien que, aunque tengamos la percepción de que cada uno de nosotros funciona como un individuo, en realidad somos el producto de una sofisticada y extraordinariamente bien organizada (cultivada por la evolución) cooperativa de células. Nuestro cuerpo es el resumen (más que la suma) de las interacciones entre las

diferentes funciones de una sociedad de millones de individuos, a los que llamamos células. Una sociedad con muchos más habitantes que el planeta Tierra: treinta mil millones de millones, y que funcionan de un modo muy eficaz como un solo ente vivo.

Billones y billones de células son un número demasiado grande como para que no se produzcan errores. No puede existir una interacción perfecta, una regulación de crecimiento y muerte ideal. Sería pedir demasiado. Y cuando esta cooperación se rompe debido a que unas células deciden tomar ventaja de su entorno, se crea una fisura en la sociedad común y aparece el cáncer.

Si el contrato social entre células gobierna el funcionamiento de los tejidos, los órganos y finalmente el cuerpo de una persona, el cáncer puede ser entendido como una situación en la que este equilibrio de cooperación entre buenos ciudadanos se ha roto. La célula de cáncer puede ser considerada una célula delincuente. Una célula egoísta y criminal que, como los políticos corruptos, los narcotraficantes o los terroristas, decide buscar su propio beneficio a expensas del bien común. Esta célula se aprovecha de sus compañeras, se nutre del órgano donde crece y finalmente, volcada en perpetuarse sin límite, intentará destruir todo el cuerpo.[4]

Un grupúsculo de células con mutaciones en su ADN corrompe la repartición igualitaria de recursos en su vecindario. Robando a otros, saltando fronteras, destruyendo estructuras, fabricando barricadas, convirtiéndose en células clandestinas para el sistema inmune, tratarán de aprovecharse de cuanto necesitan para cumplir su sueño de inmortalidad y extensión. Y todo ello exigiendo paso caiga quien caiga, avanzando sin piedad entre la pobreza y la muerte de sus células vecinas: las células de un tumor no respetan los derechos de las demás, a quienes frecuentemente tratan como

el enemigo, y no hacen prisioneros. Su objetivo, como el de los piratas, es enriquecerse a costa del resto de la sociedad, dejando a su paso anarquía y muerte.

Este «aprovecharse» de los demás, la actitud de tomar el botín y salir corriendo, se ve hasta en los tumores, mucho menos desarrollados, mucho más limitados en su extensión y movilidad, que sufren las plantas. Aunque estos tumores de los vegetales no metastatizan —es decir, no se extienden a zonas alejadas en la planta—, a nivel local se observan las mismas características de la rotura del contrato social. Como explica Athena Aktipis en su libro *The Cheating Cell* [La célula tramposa], en los tumores de las plantas también se observa un aumento descontrolado de la proliferación, la inactivación de los mecanismos de regulación de la muerte altruista, la destrucción de trabajo productivo (algunas plantas dejan de producir flores, por ejemplo), la monopolización egoísta de los recursos y la destrucción del ambiente que se comparte, impidiendo en ocasiones la reproducción y favoreciendo la posibilidad de infecciones. Todo ello, en resumen, causa un deterioro del bien común, y de la función del organismo como un todo. Los rebeldes en este caso están amotinados en un compartimento del barco, y a veces su malévolo efecto compartimentado sobre el bien común es solo parcial.

En cualquier caso, y como es previsible, este modo egoísta de acción de las células de cáncer lleva a que, con el tiempo, se agoten los recursos destinados a todo el organismo y que el cáncer, dejado a su libre albedrío, destruya todos los órganos y con ello, paradójicamente, acabe por destruirse a sí mismo. Si mantenemos el paralelismo social, hemos de recordar que las revoluciones violentas suelen destruir a quienes las inician...

El cáncer, entonces, puede ser entendido como la ruptura del contrato social que mantiene un organismo sano funcionando de modo adecuado, y la aparición de una situación de anarquía

tan extrema que al final, dejado a su evolución natural, destruye el organismo donde se originó. Así que, si vamos un poco más allá de la biología celular y comenzamos a considerar una nueva metáfora para la organización de los tumores tomando ejemplos de la filosofía de las ciencias sociales, el cáncer puede verse como la rebelión de un subconjunto de células que no obedecen el contrato social con la comunidad celular, que las obliga a renunciar a la reproducción constante y a morir, si es necesario, para contribuir a un objetivo mayor de aptitud del organismo.

En un ejemplo sacado de Hollywood, las células de cáncer son como los replicantes en *Blade Runner*, que eran sofisticados robots, en muchas funciones muy superiores a los humanos, pero que tenían, como cualquier máquina, una fecha de caducidad. En *Blade Runner*, un grupo de replicantes viaja desde otro planeta a la Tierra para forzar a la fábrica (Estado, Dios) que los produce a eliminar la fecha de caducidad. En la película, la policía, equiparable al sistema inmune, acaba eliminando los elementos rebeldes. Las células de cáncer, como los replicantes, se niegan a morir (y sobre todo a morir por el bien del grupo) y adquieren funciones que, en muchos casos, son superiores a las de las células sanas, cuya biología está restringida por las reglas de la homeostasis (contrato social). Para seguir propagándose necesitan escapar de la vigilancia de la policía biológica.

En resumen, y desde este punto de vista, el cáncer no es una enfermedad en el sentido tradicional de la palabra, sino una disfunción social dentro de la comunidad de las células que no reconocen al cáncer como el invasor dañino que es, y siguen respetando su parte del contrato social, la de la coexistencia pacífica, hasta que es demasiado tarde. Como se ha dicho muchas veces en la escena política: «para que los malos ganen, basta con que los buenos no hagan nada» (Edmund Burke,

político angloirlandés coetáneo de Rousseau).

Y, además, ahora sabemos —y hace ya tiempo que lo suponíamos— que las células de cáncer tienen su propio contrato social. Un código de (poco) honor entre bandidos, pero un código, al fin y al cabo; eso sí, mucho menos piadoso que el contrato social que lleva a la homeostasis o al buen funcionamiento de un organismo sano. En el código de los piratas, por ejemplo, a quien fracasa no se le ayuda, al que no se espabila se le deja atrás, y al que muere no se le llora, se le reemplaza. Este código favorece la adaptación, la proliferación y la invasión, y fomenta la despiadada competitividad por los recursos que con la progresión del tumor se convierte en el botín de los piratas.

Un pacto entre rebeldes no es nunca un pacto perfecto ni dura mucho tiempo. Pero existen una serie de «acuerdos temporales» que permiten a las células de un tumor superar las dificultades unidas. Estas relaciones están impulsadas y reguladas por la evolución de las células de cáncer dentro de un tumor, que conduce a la supervivencia de los clones que se adaptan mejor a cada momento de la historia natural del cáncer. Para un tumor, renovarse o morir es la ley fundamental. Los clones aparecen y desaparecen constantemente y con cada cambio, en la mayoría de las ocasiones, el clon que expresa nuevas y más agresivas cualidades es el que triunfa.

¿Por qué es importante entender la aplicación del contrato social a la biología de los tumores? Es, desde luego, una manera fácil e interesante de comprender un problema difícil, y por eso solamente ya merece su aprobación. Pero ¿tiene esta interpretación repercusiones en la terapia del cáncer? El acercamiento sociológico o político a la enfermedad es importante porque si vemos el cáncer como un fenómeno social, entenderemos fácilmente que centrarse en lo que ocurre

dentro de una sola célula —de un solo terrorista, un narcotraficante, un guerrillero— podría ser insuficiente para intentar destruir muchos de los mecanismos subyacentes que favorecen el nacimiento, la progresión y la propagación de la revolución tumoral. Para realizar un acercamiento holístico, del tumor en su conjunto, debemos comprender cómo los miembros del grupo terrorista o del Gobierno corrupto o de la banda de narcotraficantes se potencian entre sí, cómo establecen sus redes de apoyo de encubrimiento, y cómo explotan las funciones de las células normales de su vecindario. Es importante entender qué necesita un tumor en su conjunto para crecer, para invadir, para extenderse en forma de metástasis. Estas funciones no pueden explicarse por el comportamiento de una célula en particular, sino por los acuerdos entre ellas, acuerdos que varían constantemente empujados por una selección darwiniana donde los clones mejor preparados para afrontar ese trance son los que progresan: supervivencia del más fuerte. Entender estos aspectos podría ser necesario para el diagnóstico, establecer un pronóstico y diseñar el tratamiento del cáncer.

La mayoría de los tumores tienen un alto grado de heterogeneidad celular debida a cambios genéticos y epigenéticos (sin relación con la estructura de los genes, sino con las características de su expresión), así como a las variaciones del ambiente donde se originan y crecen. Tanto los cambios genéticos y epigenéticos como la influencia del microambiente externo e interno del tumor condicionan cuáles serán sus características y su comportamiento, más o menos agresivo. Los diferentes clones de células, que pueden llegar a ser muy distintos entre sí, compiten por recursos, a veces abundantes y a veces escasos, y además cooperan entre ellos. Estas interacciones complejas crean la personalidad real del tumor. Debido a que no todas las células pueden aprovechar los

recursos de la misma manera y debido también a que no todos los clones de células pueden responder de idéntica forma a las diferentes situaciones de estrés y a las presiones impuestas por la resistencia de los tejidos o la respuesta inmune, la heterogeneidad de los tumores es su mayor arma. Esta heterogeneidad o multiplicidad de los clones permite que existan más posibilidades de que un clon determinado encuentre la solución a un problema específico. Si un clon no puede vivir sin oxígeno, otro sí puede; si un clon no puede sobrevivir sin glucosa, otro sí puede; si un clon debe permanecer anclado en el tejido donde nació, otro puede viajar a órganos distantes. Es decir, contener poblaciones heterogéneas de células le da al tumor la flexibilidad y plasticidad biológica necesaria para resolver los obstáculos que le ofrece el organismo sano. Los clones, aunque sean muy diferentes y compitan entre ellos, pueden también colaborar para mantener la progresión del cáncer.

La cooperación entre los distintos clones era algo que se sabía desde hace mucho tiempo, pero no se ha demostrado hasta hace bien poco, cuando los científicos retomaron los temas sociales de los tumores. Estudios realizados hace varias décadas mostraron que la heterogeneidad intratumoral, esto es, las funciones diferentes que tienen las células dentro de un mismo tumor justificaban varias características de este incluyendo las variaciones en su capacidad de producir metástasis o las diferencias en la sensibilidad a los fármacos o la radioterapia. Todas estas diferencias desaparecían cuando se generaban tumores en los que todas las células eran iguales, es decir, que estaban formados por un solo clon, y por lo tanto cuya aptitud de respuesta ante el estrés, su capacidad de adaptarse a una situación nueva estaba muy mermada. Es su naturaleza heterogénea y policlonal, junto con los acuerdos sociales a los que llegan esos clones, lo que define el

comportamiento del tumor, sobre todo cuando se encuentra bajo presión. La multiplicidad de los clones justifica la resistencia a las terapias o la recurrencia después de que gran parte del tumor ha sido destruida.

La teoría de que un cáncer está constituido por un grupo de clones que evolucionan casi con características darwinianas fue postulada (o casi podríamos decir popularizada, porque ya existían antecedentes de la formulación de esta hipótesis) de modo ejemplar por un científico llamado Peter Nowell. Cuando presentó esta teoría, Nowell ya era un científico ilustre que había participado, entre otras cosas, en el descubrimiento del cromosoma Filadelfia en las leucemias. Publicó su hipótesis y modelo de la evolución clonal del cáncer en la revista *Science* en el año 1976 bajo el título de «The clonal evolution of tumor cell populations» [La evolución clonal de las poblaciones de células de un tumor]. En este artículo, Nowell propone que los tumores tienen su origen en una sola célula que derivará en un clon y después en una variedad de clones. Así es como él lo definió en su artículo, un clásico de la investigación del cáncer:

> Aquí proponemos que la mayoría de los tumores surgen de una única célula y que la progresión tumoral es el resultado de la variabilidad genética adquirida dentro del clon original, que permite la selección secuencial de sublíneas más agresivas. Las poblaciones de células tumorales son en apariencia más inestables genéticamente que las células normales, quizá por la activación de *loci* génicos específicos en la neoplasia, la presencia continuada de carcinógenos o incluso la aparición de deficiencias nutricionales dentro del tumor. La inestabilidad genética adquirida y el proceso de selección asociado, que se reconoce más fácilmente desde el punto de vista citogenético, hacen que los tumores malignos humanos sean completamente distintos desde el punto de vista cariotipológico y biológico. Por lo tanto, el cáncer de cada paciente puede requerir una terapia específica individual, e incluso esto puede verse frustrado por la aparición de una sublínea genética resistente al tratamiento. Deben realizarse más

investigaciones para comprender y controlar el proceso evolutivo de los tumores antes de que alcancen la fase tardía que suele observarse en el cáncer diagnosticado en la clínica.

Ahora que hemos hablado de la teoría clonal del cáncer y la analogía con el contrato social, nos podemos plantear contestar otra vez la pregunta clave de este libro y cualquier otro volumen sobre el tema: ¿qué es el cáncer? La respuesta parece obvia porque todo el mundo parece conocer la respuesta. Pero no es así. No se trata de un secreto de Polichinela. La definición, si es acertada, debe tener una serie de implicaciones para el diagnóstico, por supuesto, y también para el tratamiento de la enfermedad. Incluso debería servir de base para razonar, desarrollar y justificar futuras terapias.

«Diagnóstico», «biopsia», «metástasis», «radioterapia», «resonancia magnética» son términos técnicos que manejan camareros, taxistas, mecánicos y barrenderos y cualquier no especialista en cáncer con exquisita propiedad y acierto. El cáncer y su vocabulario han dejado de sernos ajenos, tengamos conocimientos médicos o no. Todos sabemos —y debe estar incluido en la definición— que hablamos de una enfermedad terrible en este momento, pero cuya tragedia está siendo mitigada por el avance de la ciencia. Una sentencia de muerte o poco menos. En muchas ocasiones, hoy en día, el cáncer ya no es una desgracia para la que no existe una solución basada en la regeneración, como la pérdida de un hijo o la amputación de las dos piernas. La tragedia que ocasiona el cáncer sigue siendo verdad en algunos casos —sería ingenuo negarse a reconocerlo—, pero es cada día menos cierta en muchos otros.

Si la gente parece tenerlo claro, aunque están un poco desfasados en cuanto a la prevención (desgraciadamente) y el tratamiento actual de los tumores, los científicos aún tienen dudas sobre una definición completa y acertada de la

enfermedad. Y, como pasa con la definición de «gen» (que tuvo que ser cambiada varias veces, incluyendo cuando se descubrieron unos nuevos ARN llamados micro-ARN, que no codifican proteínas), cada pocos días surgen nuevos aspectos de la biología celular y molecular que obligan a replantearse definiciones anteriores. Hoy en día, como hemos visto, sabemos que hemos de añadir los aspectos del contrato social a la definición de los tumores.

La suerte que tenemos es que, como ocurrió con la teoría formulada por Nowell, los autores que se han dedicado a precisar qué significa la palabra «cáncer» han escrito libros, artículos o comentarios que no solo muestran gran sabiduría, sino que describen la evolución histórica de las diferentes definiciones de la enfermedad.

En 1914 vio la luz un ejemplo de esas obras maestras. Se trata de uno de esos pequeños grandes libros que más me gustan. Ese año, Theodor Boveri publicó *Concerning the Origin of Malignant Tumors* [Sobre el origen de los tumores malignos], donde postuló que probablemente las anomalías genéticas eran la causa del cáncer. Este imprescindible libro es conocido gracias a la mujer del investigador, que lo tradujo del alemán al inglés y se encargó de que se editara en el mundo anglosajón, desde donde fue traducido a su vez a muchos de los idiomas más importantes del mundo. ¿Quién era este genio alemán?

Boveri tenía el carácter que resume el estereotipo del científico germano: enérgico y estricto. No aceptaba concesiones ni en el contenido ni en la presentación de la ciencia que practicaba o los experimentos que realizaban su equipo, sus colegas y sus alumnos. Es decir, rectitud y carácter fuerte. Nada de eso le impidió casarse con la persona adecuada, una profesora de Boston llamada Marcella O'Grady, quien hizo historia en el MIT, la prestigiosa Universidad de Boston, al ser

la primera mujer en licenciarse en Biología. O'Grady era considerada por aquellos que la conocían como una persona leal, modesta, trabajadora, con los conocimientos proporcionados por una educación universitaria y poseedora de un gran intelecto. También pensaba que las mujeres pueden y deben dedicarse a la ciencia, donde han de ser consideradas iguales a los hombres. En 1896, O'Grady fue admitida para estudiar Ciencias en la Universidad de Wurzburgo, batiendo otro récord al convertirse en la primera mujer que accedía al programa científico de la universidad alemana. O'Grady se sintió atraída por esta universidad en gran parte por el trabajo del director del Instituto Zoológico-Zootómico, Theodor Boveri. Al estricto y anticuado profesor no le gustaba trabajar con mujeres, y O'Grady parecía que no iba a ser la excepción. Un hijo de su época, Boveri se oponía a la idea de que las mujeres recibieran educación superior y se resistía aún más a incluir a una de ellas en su equipo. Un año después de que O'Grady fuese, a pesar de todo, aceptada en Wurzburgo, la resistencia y los prejuicios dejaron lugar al amor. Se comprometieron y poco después, el 4 de octubre de 1897, se casaron en Nueva York. Marcella O'Grady se convirtió en Marcella Boveri y el matrimonio regresó a su trabajo en Alemania. La esposa nunca recibió créditos por la labor que realizó con su marido. Sin embargo, es responsable de que hoy hablemos de él y sus trabajos científicos. Una vez fallecido su marido, Marcella tradujo al inglés la monografía que haría famoso a Boveri, cuando el alemán estaba dejando de ser el idioma más hablado en el ámbito científico.

Boveri postuló que el cáncer era una enfermedad de los genes. Esto, en aquellos tiempos, no es que fuera futurista; era casi ciencia ficción. Pero esa teoría se vio confirmada no por miles, sino por millones de artículos sobre el cáncer que se publicarían en los cien años que siguieron a su librito. Para

Boveri, el cáncer tiene mucho que ver con el desarrollo embrionario (otra predicción confirmada), pero, a diferencia de los embriones, los tumores tienen anomalías genéticas. Para Boveri la genética es cosa del núcleo de la célula, así que concluye que el cáncer es una enfermedad del núcleo de las células. Esto supuso un paso enorme hacia una definición más exacta de la enfermedad, donde su origen forma parte de su naturaleza más íntima. Debemos tener en cuenta, y lo digo para que sigamos maravillándonos, que a principios del siglo XX aún no se conocía la estructura ni la relevancia fundamental del ADN, pero sí se sabía de la existencia de la cromatina y los cromosomas, y ahí es donde sitúa el problema el científico alemán. Yendo un poco más allá, y demostrando de nuevo la agudeza de su inteligencia y su enorme capacidad de deducción, Boveri desarrolló la teoría de que, teniendo un origen nuclear, la causa del cáncer ha de ser aquella que modifique el contenido nuclear, es decir, la genética de la célula.

¿Qué modifica el núcleo de las células?, se pregunta. Y lo hace mucho antes de que supiéramos que existían los virus, que modifican el núcleo y producen cáncer. Él apuesta por otros parásitos que ya eran conocidos entonces. Vuelvo a incluir aquí una cita de su libro que ya recogí en *Viral*, uno de mis libros anteriores:

> Parásitos de todo tipo, desde bacterias, mohos y protozoos hasta gusanos y artrópodos, se han promocionado como causas de tumores malignos. La mayoría de estos reclamos han sido rechazados. Sin embargo, parece ser que el *Distomum haematobium* puede causar carcinomas y sarcomas, y algunos nematodos también pueden provocarlos.

De todos modos, Boveri no descarta que las lesiones de los

núcleos de las células no puedan producirse por otras causas, y lanza así una afirmación que sigue siendo una verdad hoy:

> Los tumores malignos, sobre todo los carcinomas, son notablemente una enfermedad de la vejez. [...] Y si es cierto que ya no podemos dudar de que la proliferación maligna de tejidos puede ser producida por parásitos, un origen parasitario no parece ser admisible para la gran mayoría de los tumores malignos.

El cáncer como enfermedad de viejos. Ahora sabemos que esta enfermedad es más frecuente después de los sesenta y cinco años. Y que si la mortalidad por cáncer decae a partir de los setenta y cinco es porque hay otras causas que a esa edad son todavía más frecuentes que los tumores. El cáncer es una enfermedad genética que predomina en aquellas personas que han pasado el medio siglo de vida. Y por lo tanto hemos de considerar que, descartando los demás factores que modifiquen el núcleo, la edad es uno de los mayores mecanismos oncogénicos.

Contestar la pregunta «¿qué es el cáncer?» no solo preocupó a Boveri, sino a muchos otros autores. Más recientemente, en la década de los setenta del siglo pasado, inquietó a Nowell, y muchos años después a otro hematoncólogo: Mel Greaves, quien escribió un magnífico libro de divulgación, donde las claras explicaciones científicas se unen a un estilo lírico, en ocasiones casi poético, y que se titula *Cáncer: el legado evolutivo*. Y si el crítico estricto, siempre con la regla en la mano, se pregunta si voy a atreverme a mezclar libros de ciencia con libros de divulgación científica, debo contestarle que sí, que en efecto voy a incluir, amalgamar y reunir toda la información que permita transferir la idea de cómo se define el cáncer. Los más puritanos lo llamarán transgresión, pero para hablar exclusivamente de la ciencia ya están los tratados médicos y las

revistas especializadas. Me debo a los lectores y no a presuntos cánones de comportamiento; no aceptaremos aquí corsés de estilo ni restringiremos con camisas de fuerza el contenido.

Entender esta enfermedad, porque esa es la única manera de encontrar el tratamiento adecuado, es el tema de *Cáncer: el legado evolutivo*, el pequeño libro de divulgación que apareció cuarenta años después de la teoría de Nowell, pero que decidió resucitarla y volver a insistir en el asunto fundamental del contrato social. Esta vez poniendo el énfasis aún más, si cabe, en el concepto de evolución darwiniana. Porque para Greaves la evolución de las especies y la de los clones dentro de un tumor tiene grandes semejanzas. Para comenzar, las dos teorías están guiadas por mutaciones en el ADN que facilitan la interacción con el medioambiente de los animales o las células y les proporcionan la necesaria flexibilidad para las progresivas adaptaciones. La presión ambiental da y quita vida a especies de animales y clones celulares. *Cáncer: el legado evolutivo* fue publicado en 2000 y, como el artículo de Nowell, fue tremendamente importante y pasó casi desapercibido.

Para Greaves, como hemos anticipado, la clave para entender los negocios que tienen entre sí las células de un tumor y los negocios de un tumor con el paciente se basan en las bases genéticas de la teoría de la evolución de Charles Darwin y Alfred Wallace.[5]

El libro de Greaves es genial. Lo que no quita que nadie está al tanto de todo y que no todo cabe en un solo libro, y Greaves, completamente centrado en la influencia genética en el contrato social de las diversas poblaciones celulares, se dejó en el tintero otro aspecto fundamental del cáncer: la relación entre el tumor y el sistema inmune del paciente. Para que un tumor crezca, sus células han de romper el contrato social con el enfermo a muchos niveles. Y una importante cláusula de ese contrato es que cualquier célula que desarrolle características

anormales o comportamientos anómalos será perseguida, forzada al suicidio o destruida por los ejércitos de los glóbulos blancos y sus potentes misiles, que controlan la inmunidad.

Esa parte del contrato impide la formación del cáncer y, por lo tanto, para tener éxito, los clones deben deshacerse de ella. No hay otra manera.

Para conseguir romper el contrato social sin ser destruidos, los tumores crean su propio universo inmune, que no tiene nada que ver con el sistema inmune del paciente. Es más, el universo del tumor parece estar constituido por «antimateria», es decir, ser el «reverso» del sistema inmune del enfermo. En el momento en el que aparece un tumor, el cuerpo es un «multiverso» inmune, esto es, un sistema con dos mundos que no se entienden, con dos universos paralelos que son invisibles entre sí, como lo son el alfil que se mueve por las casillas negras y el alfil que lo hace por las blancas en el juego de ajedrez. Cuando un tumor está bien desarrollado, su sistema inmune (local, inmunosupresor y protumoral) se opone al sistema inmune del paciente (sistémico, activo, antitumoral). El sistema inmune del tumor le permite vivir en la clandestinidad, entre otras cosas porque expresa proteínas y secreta sustancias que convencen a los glóbulos blancos de que las células tumorales no existen o no son peligrosas. Muchos de los soldados de este poderoso ejército que llegan al tumor para cumplir su misión de proteger la salud del cuerpo son informados de que no existe problema alguno y después son inactivados, desarmados, obligados a rendirse y arrojados de nuevo a la corriente sanguínea a buscar dianas más asequibles y «reales». La contrapropaganda del sistema inmunitario de un tumor es uno de los procesos más efectivos de la biología de este. Y, aunque en algunos casos genera una guerra fría, porque el tumor no puede ocultarse completamente, en muchas

ocasiones consigue que el sistema inmune lo ignore del todo. En cualquier caso, este proceso ha de triunfar para que un tumor pueda crecer y extenderse por el organismo.

Por ese motivo, durante las últimas dos décadas el cáncer ha pasado de ser considerado solo un problema genético a examinarse desde el ángulo de la inmunidad. Y a esos descubrimientos a los que se habían dado dos Premios Nobel en el pasado (vigilancia de tumores por los glóbulos blancos y edición de los tumores o respuesta del tumor a la agresión de los glóbulos blancos) se añadió otro galardón más en 2018.

Como ocurrió antes con la teoría genética, la nueva teoría inmune nos ha proporcionado una perspectiva diferente del problema, lo que ha dado lugar al diseño de tratamientos distintos; algunos de ellos (como los anticuerpos contra los *puntos de control*) ya se han mostrado muy eficaces, y otros (como las células CAR-T) han cosechado sus primeros éxitos y tienen, a pesar de encontrarse en su infancia, un futuro muy prometedor, al menos para los tumores líquidos como leucemias, mielomas y linfomas, y probablemente para los sólidos también.

Así que el cáncer rompe el contrato social con el paciente, con el resto de los órganos, con la fisiología de un organismo sano de varias y diversas maneras y a varios niveles: primero una célula adquirirá peligrosas mutaciones que le ofrecen tentaciones de inmortalidad; luego, un clon de células conseguirá crecer sin control y, empujados por nuevas mutaciones, otros le seguirán; después más clones, surgidos de los anteriores o del clon original, decidirán romper las barreras físicas para invadir un órgano y a continuación, convirtiéndose en clones circulantes, todo el organismo. Al mismo tiempo, si el tumor ha de tener éxito, los clones deberán esconderse apropiadamente del sistema inmune del paciente. A la larga, el tumor desarrollará una variante del sistema inmune, que

trabajará para favorecer su clandestinidad y su progresión.

Finalmente, para poder sobrevivir en medio de una competición cruel, las poblaciones de los tumores generarán su propio contrato social, un código de honor entre delincuentes, más flexible y violento que el que firman las células normales. Un acuerdo basado no en la búsqueda del bien común con la protección de la homeostasis o el funcionamiento normal de un organismo, sino en la supervivencia darwiniana: mientras puedan cooperar para que el tumor progrese, lo harán, pero si un clon se queda atrás o es la diana de un tratamiento u otro factor de estrés, sus células serán abandonadas a su suerte en favor de otras más resistentes y malignas, que estén mejor adaptadas para mantener el cáncer. En ese sentido, las células que ayudan a crear la «invisibilidad inmune» del tumor favorecerán la supervivencia de los clones y, por lo tanto, el crecimiento del tumor y su expansión desde el inicio local hacia todo el organismo.

La relación intercelular dentro del tumor y la relación del tumor con el cuerpo sano es un proceso dinámico, en constante evolución. Podríamos decir que ningún tumor se baña dos veces en el mismo río. El tumor de hoy podría no parecerse en nada al tumor de hace un mes. Una metástasis podría ser muy diferente del tumor primario. Un tumor sensible a la inmunidad podría hacerse resistente, y uno resistente podría volverse de golpe visible, caídos los escudos, y eliminable por los glóbulos blancos que patrullan constantemente el organismo en busca de células tumorales. La negociación de los diferentes y flexibles contratos sociales define la historia natural de cualquier tumor.

Nowell, como Greaves cuarenta años después, estaba al corriente de algunos estudios que ya indicaban que existía una batalla y una cooperación celular muy compleja dentro del tumor. Ya se había publicado que, a veces, existía una posible

cooperación (y a veces enfrentamientos, lo que llevaba a que persistiera el clon más adaptado a las circunstancias del tumor en cada momento) entre los diferentes grupos de células. Algunas de esas cooperaciones o incluso sinergias habían sido descritas. La variabilidad de los clones y su evolución, por otro lado, aseguraba que la desaparición de un clon por motivos intrínsecos (falta de nutrientes) o extrínsecos (tratamiento) no impidiese a las demás poblaciones seguir progresando y adquirir nuevos papeles de liderazgo dentro de las tribus celulares. Las hordas de células cancerígenas han de pasar las barreras, las trincheras, muros y fosos con los que se opone a él un ser vivo sano: no les importa cuántas células sean necesarias para conseguirlo, la fuente de producción de células en el origen de un tumor es constante y casi inagotable.

En los artículos pioneros en el tema sobre los mecanismos de cooperación, y basándose en la comparación del tumor con un conjunto de bacterias, se citaba el comensalismo: una situación que ocurre cuando una población de células realiza funciones que pueden beneficiar a otra. Las células de cáncer segregan factores de crecimiento que ayudan a las células vecinas a multiplicarse, aunque estas no los segreguen. En otros casos, las interacciones entre los clones generaban sinergias durante las cuales la interacción entre algunos clones daría lugar a la aparición de nuevas características poblacionales (de crecimiento, de propagación, de invasión) que no existían en ninguna de las poblaciones originales por separado. Por ejemplo, la sinergia puede surgir cuando subclones que modulan su microambiente permiten que el tumor crezca y metastatice: un subclón podría segregar factores angiogénicos para la formación de vasos sanguíneos, mientras que su compañero produciría proteinasas que permiten la invasión de los vasos. Estas características, tomadas de una en una, no son suficientes para promover el crecimiento generalizado de los

tumores, la metástasis o la aparición, digamos, de resistencia terapéutica. Sin embargo, estos rasgos combinados pueden aumentar el alcance de múltiples poblaciones para progresar más de lo que habrían hecho por separado. Una estrategia de cooperación más común es la interacción intercelular denominada «mutualismo», que surge cuando los grupos de clones mantienen una cooperación que beneficia a todos por igual. Un ejemplo de mutualismo es la simbiosis, algo observado en muchos niveles de la naturaleza.

Estas interacciones subclonales en los tumores, como hemos mencionado, fueron observadas por los biólogos hace muchas décadas, pero al derivar las corrientes principales desde el estudio del comportamiento de los clones al estudio del papel de los oncogenes y los genes supresores tumorales en el origen del cáncer, los estudios sobre la heterogeneidad y clonalidad pasaron a un segundo plano. Con el creciente reconocimiento de la heterogeneidad intratumoral, impulsado por las nuevas técnicas de la biología molecular y celular —como la secuenciación y el análisis del genoma, el transcriptoma y el proteoma—, aquellos primeros estudios están volviendo a salir a la luz, y, así, el análisis clonal de los tumores se ha vuelto a poner de moda.

Ahora se están añadiendo modelos matemáticos y herramientas de inteligencia artificial para simular la dinámica clonal en determinadas circunstancias (por ejemplo, después del tratamiento) y durante la evolución de las mismas. Aunque en la actualidad están lejos de ser perfectos, estos modelos *in silico* del cáncer ya se han mostrado útiles para la optimización de terapias oncológicas que permitan la erradicación más eficaz de los tumores. La inteligencia artificial ha comenzado a utilizarse para predecir qué mutaciones (u otros factores de resistencia al tratamiento) aparecerán en los clones que sobrevivirán a una primera ronda de tratamientos. Estas

predicciones podrían ayudar a crear combinaciones terapéuticas destinadas a destruir no solo los clones que hoy están presentes en el tumor, sino también los clones potenciales que aparecerán en el futuro cuando el tumor evolucione debido al tratamiento. Quizá así, algún día, podamos tratar el rebrote de un tumor antes de que este ocurra. Algo parecido a lo que sucede en la película *Minority Report*, dirigida por Steven Spielberg, donde la predicción de un crimen, y por lo tanto su detección antes de que acontezca (como también sucede en la serie *Person of Interest*), consigue evitarlo.

Las matemáticas y la inteligencia artificial tienen otro aliado: la teoría de la competición de los clones. Estos modelos permiten la aplicación de un enfoque que ha hecho valiosas contribuciones a otros campos de la biología como la bacteriología o la virología. La teoría de los juegos puede utilizarse para modelar matemáticamente y comprender cómo las células cancerosas heterogéneas interactúan, cooperan e interfieren entre sí y con las células normales del organismo, y así predecir, por ejemplo, posibles respuestas fisiológicas o tóxicas a un determinado tratamiento.

La teoría del juego y la inteligencia artificial se han aplicado al estudio de las interacciones entre especies en la ecología, la microbiología y la biología evolutiva. Y debido a la heterogeneidad identificada en los tumores malignos, las teorías predominantes que estudian la comunicación entre diversas especies, o grupos de individuos dentro de una especie, ahora también pueden estudiar el comportamiento grupal de los subclones de un cáncer. No es siempre fácil obtener muestras de los tumores de los pacientes o diseñar modelos animales para establecer estas interacciones en el laboratorio, por lo que, entre otros motivos, los modelos matemáticos están teniendo cada vez más influencia en la investigación del cáncer, donde son usados para complementar

los estudios de biología molecular y celular y los modelos en animales.

Una rama de la teoría matemática, conocida como «medicina hamiltoniana», compara los comportamientos de los clones con el de los cultivos de bacterias. Esta nueva rama de la medicina estudia escenarios que implican conflicto y cooperación entre microbios o células cancerosas, entre los genes expresados en los seres humanos. La principal utilidad de la medicina hamiltoniana es que, al igual que la medicina darwiniana, que aplica conceptos y herramientas evolutivos para comprender la salud y las causas y tratamientos de las enfermedades, proporciona nuevas perspectivas sobre qué datos hay que analizar para estudiar problemas relacionados con la biología del cáncer. Estas formulaciones matemáticas combinan perspectivas básicas de comportamiento social con las características propias de la evolución de las especies, para preguntar si las células de cáncer siguen la misma dinámica que la que desarrollan las bacterias cuando infectan a un ser humano para conseguir predominancia sobre las células normales (o para competir dentro del tumor). Cada célula del tumor es descrita como una de las bacterias en un cultivo bacteriano en crecimiento con un limitado aporte de recursos. Las células cancerosas individuales se reproducen rápidamente y, al igual que los organismos unicelulares, están sujetas a la selección natural. El modelo, por el momento, es muy simple, pero ya está ayudando a descifrar aspectos fundamentales de la competición y progresión de los clones y de cómo estos frustran nuestras intervenciones médicas, desarrollando resistencia a los fármacos y a la quimioterapia.

Los modelos teóricos del comportamiento de los subclones de un tumor permiten la introducción de frenos o factores de crecimiento en el sistema matemático, experimentos que también se pueden realizar en cultivos, aunque con muchísimas

menos posibilidades de variaciones en el diseño y las condiciones ambientales. Después, cualquier conclusión obtenida con modelos puramente matemáticos deberá ser comprobada mediante experimentos con células y modelos animales, porque existe la posibilidad de que los datos hallados solamente mediante modelos teóricos no tengan significado biológico. La naturaleza, al menos de momento, debe aprobar o negar lo que produce la inteligencia artificial.

La posibilidad de que algunas células se rebelen y hagan trampas no es un truco reciente. Surgió en el mismo momento en el que la vida evolucionó hacia los organismos pluricelulares, hace más de mil millones de años. Así que el cáncer es casi una característica de los organismos multicelulares, no un simple error producto del azar. Hay una razón que ha impedido que la evolución no haya llevado consigo la progresiva eliminación del cáncer: el riesgo que un organismo ha de asumir para sufrir de cáncer tiene muchos otros beneficios. Estos beneficios son demasiado importantes para la especie, que no puede abolirlos para frenar la enfermedad. En este sentido, sabemos que muchas de las funciones, y su apoyo celular, que constituyen la base del cáncer son necesarias para el desarrollo del embrión, el crecimiento de los órganos después del nacimiento, la curación de las heridas, la continua producción de células en la piel, el intestino o la sangre, que se renuevan cada día, y la regeneración de tejidos como el hígado, después de un traumatismo o una cirugía.

La evolución ha respetado situaciones en las que las células tienen cierta libertad de acción, y esa libertad lleva consigo el riesgo de cáncer. La mayoría de los tumores se originan en células madre, células que tienen la capacidad para multiplicarse y producir una multitud de clones diferentes. Estas son necesarias para el funcionamiento eficaz de un

organismo vivo, pero dejan abierta la puerta al cáncer. No es de extrañar que los tejidos que renuevan las células con más frecuencia —como la sangre, la piel y el intestino— sean los lugares donde se originan los tumores más frecuentes (en otros órganos, como el pulmón, se deben a su gran exposición a carcinógenos, y en la mama, a los efectos de las hormonas y los defectos genéticos). Si la teoría que sostiene que el cáncer es una necesidad promovida por la evolución es verdadera, es muy probable que nunca podamos erradicarlo, porque su control completo requeriría medidas que son incompatibles con la homeostasis, con el funcionamiento normal del resto de los órganos. El cáncer es, por lo tanto, el impuesto que nos exige la naturaleza a cambio de disfrutar de organismos multicelulares.

Así pues, la perspectiva del contrato social entre el cáncer y el enfermo o entre los subclones de un tumor determinado permite que la biología, la química y la física se unan a disciplinas como las matemáticas y la inteligencia artificial para analizar el comportamiento presente y futuro de un cáncer, con o sin tratamiento.

4
TODAS LAS CRIATURAS GRANDES Y PEQUEÑAS

> Que todos los seres vivos sean liberados del sufrimiento.
>
> BUDDHA

¿Es el cáncer una enfermedad solo humana? ¿Su causa se debe a la civilización? ¿Si la humanidad desapareciera, también lo haría el cáncer? La respuesta a todas estas preguntas es no. Un no rotundo. Desde hace unos diez años se sabe que una especie de trucha llamada *Plectropomus leopardus* sufre de un cáncer de piel. Este tipo de pez habita la llamada Gran Barrera de Coral, que se encuentra justo debajo de un enorme agujero de ozono. El ozono en las capas altas de la atmósfera, como sabemos, funciona como una crema protectora contra las radiaciones ultravioletas del sol; la falta de este gas ocasiona una predisposición para el desarrollo de cáncer de piel no solo en los humanos, sino también en otros animales como la trucha de los corales.

No siempre ha habido cáncer en la Tierra. De hecho, la enfermedad aparece, como la muerte, con los organismos multicelulares. Todos los organismos multicelulares pueden sufrir de cáncer. Solo los organismos unicelulares se salvan. Se requiere ser un ser vivo multicelular para tener cáncer. Es en ese tipo de estructura donde se da la proliferación sin control característica del cáncer. Pero no es necesario tener muchas

células para sufrirlo. Tampoco hay que ser un animal para padecer de tumores. Las plantas sufren cáncer.

Los tumores de las plantas son diferentes. Así, no producen metástasis, son más locales: debido a que las células no se mueven a lo largo de la planta, los tumores se caracterizan por un crecimiento local como un bulto, por ejemplo, en la cresta de un cactus. Al no producir metástasis, estos tumores no matan a la planta que los sufre. Las plantas tampoco tienen órganos vitales, como el cerebro o el pulmón, que al verse afectados por cáncer ponen en peligro la vida del animal.

Las células vegetales tienen una estructura más rígida, diferente de los animales, que se llama «pared» y que las mantiene fijas en su sitio y no permite, en el caso de que una célula se transforme en una tumoral, que esta viaje o invada a las vecinas. Además, los tumores vegetales se caracterizan por una excesiva multiplicación de las células, pero sin invadir a las células vecinas o a los tejidos circundantes. Los tumores de las plantas están producidos por infecciones o por traumatismos que causan daños estructurales. Entre las infecciones, predominan las de bacterias y hongos, pero también pueden estar infectadas por virus.

En cuanto a los animales, muchas de las criaturas que habitan el paraíso azul pueden sufrir cáncer. Desde las más grandes y ancestrales, y anteriores al ser humano, como los dinosaurios, a las más pequeñas como la hidra. Quienes han buscado de modo sistemático, han encontrado animales más susceptibles y otros más resistentes a enfermar de cáncer, pero no se ha encontrado ningún animal que se halle a salvo de la enfermedad. El cáncer se produce en tasas asombrosamente elevadas y puede ser responsable del 40 por ciento de las muertes totales en animales multicelulares en el espectro que va desde los moluscos a los mamíferos.

Estudios sobre la prevalencia del cáncer en la fauna salvaje

sugieren que hay un espectro de susceptibilidad a los tumores en los animales vertebrados. La mayor prevalencia de cáncer se da en los mamíferos, a los que siguen los reptiles y las aves. Las ranas, sapos y sus compañeros anfibios disfrutan de la prevalencia más baja de cáncer. Entre los mamíferos, la vulnerabilidad al cáncer varía desde los que son extraordinariamente resistentes —entre estos afortunados se encuentran dos tipos de ratas: la topo desnuda y la topo ciega — al otro extremo, donde están los animales que lo sufren con una frecuencia más alta que la que tienen los demás grupos. Entre estos desafortunados los expertos citan a los demonios de Tasmania, los guepardos, los perros, las cobayas o conejitos de Indias y los hurones. Los seres humanos no somos ni los que sufrimos más cáncer ni los que menos, ocupamos un lugar intermedio.

¿Por qué ocurre esto? ¿A qué se deben estas diferencias? Si el cáncer es una enfermedad de las células que aumenta con la edad, deberíamos pensar que los animales que son más grandes (y por lo tanto tienen mayor número de células) y los que viven más años son aquellos que tendrían más posibilidades. Y así es dentro de cada especie. Entre los seres humanos, una persona alta tiene mayor riesgo de cáncer que una persona baja (un 10 por ciento más de riesgo con cada diez centímetros de diferencia en la altura). Y el cáncer es una enfermedad de los ancianos. Según el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense:

> La edad avanzada es el factor de riesgo más importante del cáncer en general y de muchos tipos de cáncer en particular. Las tasas de incidencia del cáncer aumentan de forma constante a medida que avanza la edad, desde menos de veinticinco casos por cada cien mil personas en los grupos de edad de menos de veinte años, pasando por unos trescientos cincuenta por cada cien mil personas entre los cuarenta y cinco y los cuarenta y nueve años, hasta más de mil por

cada cien mil personas en los grupos de edad de sesenta años o más.

Eso quiere decir que, a menos que encontremos el elixir de la juventud (¿quizá algún día tengamos pastillas que reparen el ADN y contengan telomerasa, una enzima que previene la vejez de los cromosomas?), el cáncer seguirá siendo prevalente en la humanidad, y sus cifras, si tenemos en cuenta que cada vez vivimos más años, no pueden más que aumentar con cada generación.

La relación tamaño-incidencia del cáncer también se puede ver claramente en los perros. Las razas en las que los individuos pesan más de veinte kilos son más proclives al cáncer que las razas de canes más pequeños. Ocurre igual con la edad: cuanto más viejo es un animal, mayor incidencia de cáncer. Y cuanto más viejo sea el perro, mayor propensión tiene a sufrir tumores.

Tiene sentido: más células, por un lado, y más células multiplicándose durante más tiempo, por otro (entre otras cosas), justifican que los animales más grandes y viejos de la misma especie tengan más cáncer. Sin embargo, debido a la evolución y a los diferentes mecanismos de adaptación de cada especie, estos parámetros no nos sirven cuando se comparan individuos de distintas especies. Por ejemplo, entre los animales que tienen cáncer con más frecuencia están los roedores, y entre los más resistentes, los animales de gran tamaño como los elefantes. Aquí el tamaño no parece ser el mayor factor. Un ratón grande tiene más probabilidades de sufrir cáncer que un ratón pequeño, pero el ratón pequeño tendrá una mayor incidencia que cualquier elefante. Estos datos desafían un poco la lógica de a mayor número de células, más posibilidades de cáncer. ¿Cuál es la explicación?

Una teoría sostiene que los animales de vida corta, que morirán o bien por ser presa de depredadores o por causas

naturales, no han evolucionado mecanismos para evitar el cáncer, o al menos no tanto como las criaturas más grandes y que viven muchos más años, como los elefantes (que tienen cien veces más células que los seres humanos) y que han tenido que protegerse del cáncer para poder llegar a vivir tantos años. En otras palabras, los animales grandes y que viven muchos años como los elefantes han encontrado a lo largo de la evolución mecanismos que les protegen del cáncer para poder conseguir la dos cosas: su tamaño y su longevidad.

Sin embargo, cuando hemos entendido el concepto de la biología celular del cáncer, el hecho de que un elefante tenga menos cáncer que un ratón nos deja, como mínimo, perplejos. Y la circunstancia de que animales con mil veces más células que los humanos no presenten un mayor riesgo de cáncer podría tener implicaciones para entender la biología de esta enfermedad o la búsqueda de futuros tratamientos. El asombro que suscita esta posible incoherencia la notó por primera vez Richard Peto, un profesor emérito de epidemiología en la Universidad de Oxford en la década de los setenta, y desde entonces se la conoce como la paradoja de Peto.

En Oxford, el profesor Peto estudia los patrones del cáncer en todo el mundo: qué poblaciones tienen riesgos especialmente altos o bajos de padecer la enfermedad y por qué. En Inglaterra hay expertos que piensan que Peto es uno de los científicos que más y mejor han evaluado los efectos del tabaquismo en el cáncer. Así, estudiando los casos de millones de personas a lo largo de muchos años ha conseguido demostrar que las tasas de mortalidad por cáncer en el Reino Unido son un 30 por ciento más altas de lo que serían si la gente no fumara. Pero no solo ha aportado datos sobre el Reino Unido, porque las mismas observaciones se repiten en el continente asiático y en América.

El inglés formuló su «paradoja de Peto» en 1977. En ella razonó que, dado que el cáncer se debe principalmente a

mutaciones del ADN, los humanos longevos de gran tamaño deberían tener una incidencia mucho mayor de mutaciones —y, por lo tanto, de cáncer— que los ratones pequeños de vida corta. Para su sorpresa, esto no era así. En su artículo original, Peto muestra su perplejidad: «un ser humano tiene mil veces más células que un ratón [...] y solemos vivir al menos treinta veces más que los ratones». Por lo que se preguntó: ¿son nuestras células madre mil millones o un billón de veces más resistentes al cáncer que las células madre de los roedores? Peto reconoció que algún cambio asociado a la evolución hacia un mayor tamaño y una mayor longevidad tenía que estar implicado en mantener bajas las tasas de cáncer humano.

Es natural pensar que, dado que la aparición del cáncer está relacionada con la acumulación de mutaciones que llevan a que las células se enfermen y adquieran nuevas funciones, parecería lógico que cuanto mayor sea el tamaño de un animal, cuantas más células tenga, mayor será la posibilidad de que se formen tumores. Dicho de otro modo, a mayor tamaño, más células, más mutaciones y, por ende, más cáncer. Si las mutaciones se multiplican cuando las células con mutaciones se multiplican, Peto consideró que, a mayor vida media de un animal, mayor posibilidad de cáncer. Cuantos más años vivas, más probabilidad tienes de adquirir mutaciones y de que estas se acumulen para producir tumores. Así que los animales más grandes y que más viven deberían ser aquellos con una mayor frecuencia de cáncer. Pero algunos estudios de laboratorio parecían llevar la contraria a esta lógica.

En el laboratorio, Peto estudiaba la relación entre el tiempo que pasa desde la exposición a un carcinógeno y la aparición de un cáncer. Y fue entonces cuando se preguntó: ¿por qué los seres humanos que contienen mil veces más células y viven treinta veces más que los ratones tienen las mismas posibilidades, la misma incidencia de cáncer? Además, el

cáncer no había sido descrito como una de las principales enfermedades o causas de muerte entre los mamíferos más grandes como las ballenas o los elefantes. ¿Cómo podía ser esto?

Algunos investigadores de cáncer en animales han examinado cuál es la frecuencia entre las diferentes especies que se encuentran en el zoológico. Estos estudios demuestran que las que viven menos, como los roedores, tienen una incidencia de cáncer mayor que las que viven más como, por ejemplo, las focas. Y estos datos se observan también dentro del grupo de los roedores: las especies de ratas que pueden llegar a vivir treinta años en lugar de tres, como los ratones de laboratorio, vuelven a tener una baja incidencia de cáncer.

Parece que los ratones han optado —o mejor, han sido seleccionados a través de los siglos— para vivir rápido, tener mucho sexo y morir jóvenes.[6] En realidad, vivir rápido, si se asocia a tener muchas crías, significa que, una vez pasada la época de reproducción, el papel del individuo en la especie deja de ser necesario para la preservación de la misma (porque ya ha transmitido sus genes). Por ello, los genes que salvaguardan la salud después de la época de reproducción no son tan funcionales o sus funciones no están tan desarrolladas, y los animales quedan desprotegidos ante las enfermedades que llegan con los años, como el cáncer.

En este contexto, hay que decir que, siguiendo con el paradigma de «vive rápido y muere joven», las camadas de los roedores son mucho más grandes que las de animales con menos cáncer como por ejemplo las focas, que solo paren una cría cada vez.

¿Cuál es el animal más pequeño en el que se han descubierto tumores? A mediados de la segunda década de este siglo, científicos de la Universidad alemana de Kiel informaron a la comunidad científica de que habían descubierto tumores en

hidras. Estos metazoos, que parecen calamares en miniatura, tienen prácticamente solo dos hileras de células que se organizan alrededor de un tubo. Según publicaron los biólogos de Kiel, estos animales sufren cáncer y esta enfermedad les impide llevar una vida normal y disminuye su fertilidad.

Casi todos los casos que se han examinado, comenzando con la hidra y siguiendo con otros animales más grandes, como hemos dicho, tienen cáncer, y esto incluye al animal de mayor tamaño que puede sufrir cáncer: las ballenas. En el libro *Ecology and Evolution of Cancer* (2017) se muestra una lista de animales que pueden sufrir cáncer. Se trata de una lista muy larga, donde caben almejas, periquitos, besugos, babuinos, pingüinos y ballenas.

Como toda regla, esta también tiene excepciones, aunque son poquísimas. Así, se ha observado que algunas medusas y esponjas parecen ser bastante resistentes al cáncer. Estos dos animales marinos podrían ser considerados una anomalía, pero otro ser marino al que tradicionalmente se ha considerado resistente al cáncer no lo es. Me refiero a los tiburones.

El libro de William Lane y Linda Comac —un auténtico *best seller* publicado en los noventa— titulado *Los tiburones no enferman de cáncer. Cómo el cartílago de tiburón puede salvar su vida*, anunció a los cuatro vientos que los tiburones no tenían casi nunca cáncer y que esto se debía a que el cartílago de los escualos contenía poco menos que un amuleto contra esta y otras enfermedades. La obra de Lane y Comac supuso un boom en el comercio del cartílago de tiburón, y muchos ingenuos e ilusos lo compraron y comenzaron a consumirlo. En realidad, el libro está basado en falsedades y en especulaciones sin base científica, pero hizo ricos a los autores.

De todos los mitos en el mundo, hay pocos que hayan sido más dañinos ecológicamente y que se hayan extendido tanto a pesar de la evidencia científica inequívoca que demuestra lo

contrario como el que defiende que los tiburones no tienen cáncer y que el ser humano puede beneficiarse de ello para protegerse de la enfermedad. Esta leyenda ha supuesto la matanza de millones de tiburones para nutrir a la industria de las píldoras de cartílago de tiburón, que se venden a pacientes de cáncer desesperados.

En 2004, Gary Ostrander y sus colegas de la Universidad de Hawái publicaron una encuesta del Registro de Tumores en Animales Inferiores. Encontraron cuarenta y dos tumores en la clase de peces cartilaginosos, que incluye tiburones, mantas y rayas, y describieron al menos doce tumores malignos en todo el cuerpo. Dos tiburones presentaban múltiples tumores. ¡Incluso los había en el cartílago! Ostrander esperaba que esta información acabara finalmente con el mito de que estos escualos están de alguna manera mágicamente libres de cáncer. Pero no fue así: los seres humanos pescan y matan alrededor de cien millones de tiburones por año, según un estudio de marzo de 2013, y aunque muchos factores contribuyen a esta matanza, incluida la demanda de sopa de aleta de tiburón, gran parte de las capturas están vinculadas a la industria de las píldoras de cartílago de tiburón destinadas a su venta a pacientes de cáncer. La falsedad de que la carne de tiburón puede curar esta enfermedad fue demostrada varias veces más después de que ese estudio fuese publicado. Por ejemplo, en un artículo en *Cancer Research* en 2004, diez años después del superventas, y titulado «Shark Cartilage, Cancer and the Growing Threat of Pseudoscience», se combate este mito:

> La promoción de extractos crudos de cartílago de tiburón como cura para el cáncer ha contribuido por lo menos a dos resultados negativos significativos: una disminución dramática en las poblaciones de tiburones y una desviación de los pacientes que la aleja de tratamientos efectivos contra el cáncer. Una supuesta falta de cáncer

> en los tiburones constituye una justificación clave para su uso. En este artículo, se describen neoplasias malignas y benignas de tiburones [...]. Las justificaciones adicionales para usar cartílago de tiburón son extensiones ilógicas del hallazgo de sustancias antiangiogénicas y antinvasivas en el cartílago. La evidencia científica hasta la fecha no respalda la eficacia de los extractos de cartílago crudo ni la capacidad de los componentes efectivos para alcanzar y erradicar las células cancerosas. El hecho de que la gente piense que el consumo de cartílago de tiburón puede curar el cáncer ilustra los graves impactos potenciales de la pseudociencia.

Existió cáncer también en animales anteriores a la aparición del ser humano, como en los dinosaurios. No se han encontrado tumores en muchos de ellos, lo cual es normal porque los órganos, con la excepción de los huesos, se han descompuesto, con lo que las evidencias de posibles tumores han desaparecido. Pero sí que se han documentado tumores en los huesos, como el osteosarcoma en una de las extremidades de un animal que vivió hace setenta y cinco millones de años, un hallazgo publicado por la revista *The Lancet Oncology* en 2020. Otra curiosidad que merece la pena mencionar es que se han hallado muchos tumores de hueso en un cierto dinosaurio herbívoro, el hadrosaurio o dinosaurio con pico de pato, y en las tortugas del Triásico. Una de estas tortugas, según publicó *JAMA Oncology* en 2019, había sufrido de cáncer hace más de doscientos millones de años. También se han descrito tumores de hueso e incluso metástasis en mosasáuridos, los furiosos depredadores que aterrorizaban los mares en el periodo Cretácico.

La resistencia que ofrecen algunos animales al desarrollo de cáncer ha llevado a que se realicen muchos estudios para tratar de conocer la causa de esa resistencia natural, y comprobar si podría extraerse información biológica que pudiese, a la larga, tener aplicaciones en la medicina humana. Los resultados de

los estudios han sido muy variados, pero parece que podrían indicar que el ciclo vital de una especie es la clave para la resistencia o susceptibilidad a la enfermedad.

Las prioridades biológicas de los animales y su adaptación a lo que llamamos «historia vital o historia de la vida», según muchos estudios, marca la incidencia de cáncer en las diferentes especies. Como ya sabéis, durante la historia vital los animales sopesan poner el esfuerzo biológico en crecer, reproducirse y sobrevivir en el entorno. Cada una de estas funciones requiere energía y genes diferentes. No se puede ser óptimo en todos los esfuerzos a la vez (no se puede vivir rápido sin morir joven), así que algunos animales «optan» por vivir rápido, tener mucha descendencia y morir jóvenes, mientras que otros «eligen» vivir despacio, tener una reproducción mínima y vivir cuantos más años les sean posibles sin sufrir enfermedades letales como el cáncer.

La historia de la vida es resultado de la selección natural, que «premia» las estrategias que funcionan a una especie determinada en un medioambiente determinado. Es la selección natural la que establece cómo una especie distribuye los recursos energéticos y genéticos, que son siempre limitados, para escoger entre las diferentes opciones disponibles: rapidez del crecimiento, tamaño, momento de la reproducción, cantidad de la descendencia y longevidad. La administración y gestión de estos recursos por cada especie es lo que produce la mejor adaptación y la mayor posibilidad de conservar la especie. Y la dedicación de estas funciones en una u otra dirección es lo que genera susceptibilidad o resistencia al cáncer. La historia vital de los seres humanos, por ejemplo, se caracteriza, como sabemos, por un inicio tardío en la reproducción, la capacidad de reproducirse varias veces y el tener pocos descendientes.

Cada tipo de historia vital tiene una serie de ventajas y

desventajas. Se considera que las desventajas son el pago del individuo por aportar energía a las funciones que tienen prioridad para cada uno en particular. Vivir rápido tiene desventajas, y vivir mucho también. Y se paga un precio por una cosa o la otra. No se puede tener todo en esta vida y los animales enfrentan en sus biografías el problema de no poder maximizar simultáneamente todos los componentes de la biología de la vida: la energía asignada a la reproducción disminuye la cantidad de energía disponible para la supervivencia y el mantenimiento de células y cuerpos en buenas condiciones. Este equilibrio necesario entre costo y beneficio crea las debilidades que favorecen el desarrollo del cáncer.

De acuerdo a la teoría de la historia de la vida, los animales longevos invierten más energía en el mantenimiento de la salud de las células, los órganos y el cuerpo en general. Se esmeran en cuidarse bien. No les gusta el derroche de energía en placeres y alegrías múltiples con cada descendiente. Prefieren tener pocos hijos y cuidarlos bien. Estos animales han evolucionado para poder defenderse mejor de la aparición de ciertas enfermedades, como el cáncer. De alguna manera, no les quedaba mucho más remedio si la meta es llegar a vivir muchos años.

Los animales que viven rápido y mueren pronto tienen que invertir más energía y recursos biológicos en la reproducción para tener más crías en periodos cortos de tiempo. Y esto les obliga a invertir en la cantidad de descendientes en detrimento de su calidad. Esta pérdida de calidad de la descendencia implica que carecen de muchos recursos que otros animales dedican al mantenimiento de la salud de las células y del organismo, con lo que tienen menos defensas contra el cáncer, incluyendo mecanismos de reparación del ADN no muy sofisticados y una vigilancia inmunológica menos potente.[7]

Es curioso cómo la intervención de la civilización (o la mal llamada civilización, en cualquier caso) puede modificar la historia vital de un animal. Seleccionar a las gallinas mediante cruces para que pongan más huevos lleva a que las ponedoras en serie sean muy susceptibles de desarrollar cáncer en el ovario. Al seleccionar gallinas más ponedoras, se eligen las que tienen una mayor proliferación celular y, por lo tanto, un mayor potencial para desarrollar cáncer. Este ejemplo sugiere que lo contrario también podría ser verdad, y que intentar conseguir una especie —incluyendo la humana— que sea completamente resistente al cáncer podría desembocar en implicaciones o repercusiones inesperadas. La resistencia al cáncer, para comenzar, implicaría un control absoluto de la proliferación celular. Pero la proliferación celular es necesaria durante el desarrollo embrionario, en el crecimiento en la infancia y adolescencia, en la renovación de la sangre, de las células de la piel y de las del intestino y en la curación de las heridas. Desarrollar un control absoluto de la proliferación celular, lo que sin duda disminuiría la incidencia de cáncer, llevaría a tener muchas desventajas en otros aspectos de la historia vital. Es casi seguro que ocasionase que la existencia de los seres humanos no fuese posible. Y es que, al final, cáncer y vida, tal y como los entendemos, parecen estar unidos, parecen formar parte del mismo proceso. Los dos son el producto del equilibrio entre el control celular total y el caos total. Ninguno de los extremos permite la vida de organismos, pero el equilibrio entre control y libertad genera riesgos. Y uno de ellos se llama cáncer.

Si aceptamos que la historia vital lleva consigo el desarrollo de una mayor o menor protección contra el cáncer en cada especie, podemos ahora preguntarnos cuáles son los mecanismos de defensa que emplea cada especie. ¿Son los mismos o cada una ha encontrado una solución diferente al

problema? La realidad es que existe una gran variedad de ellos.

Un recurso físico puede observarse en animales pequeños y en los órganos de los animales grandes. Los animales más simples, con pocas células (como las moscas), y ciertos órganos como el sistema digestivo de animales de mayor tamaño, incluyendo el colon en los seres humanos, usan un mecanismo llamado extrusión o expulsión celular mediante el cual una célula que se maligniza es separada de las demás y «expulsada» fuera del organismo. Algunos tejidos de nuestro cuerpo, y el de muchos otros animales, responden a los factores dañinos internos y externos mediante reordenamientos celulares. La expulsión de células fuera del tejido (condenándolas a muerte, si no han muerto antes de que sean expulsadas) actúa como un regulador clave de la homeostasis epitelial eliminando las células aberrantes. La competencia celular y la extrusión celular pueden ejercer potentes efectos supresores de tumores y es posible que su desregulación impulse el nacimiento o la progresión del cáncer.

Pero, además de la extrusión celular, los animales han desarrollado mecanismos de adaptación al medioambiente o sistemas moleculares muy complejos para prevenir el cáncer, y estos varían entre las diferentes especies. En algunos casos se ha apuntado que el consumo de una dieta muy baja en calorías, o mayoritariamente vegetariana, protege del cáncer a algunas especies de animales (aunque no les funcionaba a los «vegetasaurios» que desarrollaban cáncer en los huesos). En otras especies se observa la ampliación de la expresión de genes que protegen contra el cáncer como el p53. Otras especies han centrado su energía en el desarrollo de un sistema inmune hipervigilante que mantiene los tejidos a salvo de la enfermedad.

En cuanto a los mecanismos moleculares, algunos animales pueden tener una mayor representación de aquellos genes que

previenen que una célula normal se transforme en la célula de un tumor. Uno de estos ejemplos lo tenemos en los elefantes. Estos gigantes tienen numerosas copias de un gen llamado p53, que es el prototipo de los genes supresores tumorales y que se encarga de mantener un genoma sin anomalías induciendo el suicidio en las células que adquieren mutaciones para así proteger al tejido de la aparición de cáncer. Comparados con los seres humanos, los elefantes, que son más resistentes al cáncer que los ratones y que nosotros, tienen diez veces más copias del gen p53. Esto es muy importante, porque en la mayoría de los casos el gen p53 de las células necesita ser inactivado para que aparezca el cáncer. Así que los elefantes están, como mínimo, diez veces más protegidos contra el desarrollo de un cáncer que los roedores o nosotros mismos, que solo tenemos una sola copia de ese gen.

Estos descubrimientos genéticos hallados en los elefantes no son exclusivos de su especie. Algo que funciona bien normalmente se ve repetido en la naturaleza. Y mecanismos parecidos a los que usan los paquidermos se han encontrado en las ballenas, animales que sufren cáncer con poca frecuencia a pesar de su tamaño y de vivir, en algunos casos, hasta más de doscientos años. El análisis del genoma de una de estas matusalenes reveló que tienen más genes que regulan el ciclo celular, la reparación del ADN, y, como en el caso de los elefantes, tienen duplicados muchos genes supresores tumorales. Es decir, las ballenas han evolucionado para mantener más fácilmente y con una mayor eficacia la salud de sus células y también, y al mismo tiempo, para actuar de manera profiláctica sobre las células que adquieran un número peligroso de mutaciones. Ese énfasis en el control de la calidad del ADN y en la destrucción de las células que adquieren mutaciones consigue que, a pesar de que posean un cuerpo gigantesco, compuesto por un número de células mucho mayor

que los seres humanos, las ballenas y los elefantes puedan vivir muchos años sin que se vean afectados por el cáncer. El examen del genoma de los elefantes y las ballenas proporciona algunas explicaciones de cómo durante su evolución animal criaturas muy grandes pueden escapar a la lógica de Peto. Y nosotros, a pesar de que el cáncer sea la causa más frecuente de muerte de los seres humanos en todo el mundo, no lo hacemos del todo mal: teniendo mil veces más células que algunos roedores, tenemos la misma incidencia de cáncer.

Y nuestras mascotas, ¿pueden sufrir cáncer? Entre los animales domésticos, los perros y los gatos son estudiados constantemente por veterinarios oncólogos. Estos dos animales viven con nosotros desde hace miles de años, compartiendo muchos hábitos (alimentación, horario, hogar, exposición a contaminantes de las ciudades) y, además de la amistad y la compañía, también compartimos con ellos nuestra tendencia a sufrir ciertas enfermedades. De acuerdo con el Programa de Oncología Comparada del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, los tumores más frecuentes de nuestras mascotas preferidas incluyen el linfoma; los tumores de pulmón, cabeza y cuello; de mama; el melanoma, y los sarcomas, tanto de tejidos blandos como de huesos. Cabe añadir que los perros, junto a los seres humanos, podrían ser los únicos animales que pueden desarrollar tumores malignos de próstata.

Los números son alarmantes. Uno de cada cuatro perros desarrollará cáncer a lo largo de su vida, y cuando son mayores de diez años, uno de cada dos perros tiene cáncer. El Instituto Nacional del Cáncer ha calculado que cada año se diagnostican en Estados Unidos seis millones de nuevos tumores en perros y gatos. Estos últimos pueden sufrir varios tipos de tumores, de hecho, el cáncer es tan común en estos felinos que se ha convertido en su primera causa de muerte por enfermedad.

Las causas del cáncer en los gatos son a veces similares a las de los seres humanos. Pero el riesgo a padecerlo puede disminuir si se adoptan hábitos como los recomendados a las personas, incluyendo evitar la exposición a carcinógenos como los contenidos en el humo del tabaco. Un tipo de leucemia se produce por la infección mediante un retrovirus que los gatos se pasan entre ellos a través del intercambio de fluidos, como la saliva. Es por ello que esta enfermedad es más frecuente en aquellos que tienen una vida social amplia que entre los que viven en casa y no entran en contacto frecuente con otros gatos (no son mordidos por ellos). Fuera del animal, el virus puede ser eliminado con la limpieza de las superficies y el uso de antisépticos. Los gatos no pueden transmitir el virus que causa este cáncer a los seres humanos, sin embargo, se recomienda que un gato infectado no entre en contacto con bebés, ancianos y personas inmunodeprimidas. No hay tratamiento para esta enfermedad, pero existe una vacuna recomendada, aunque no obligatoria, para los gatos. La búsqueda y el diagnóstico preciso de estos tumores, así como su tratamiento (cirugía, quimioterapia, radiación, inmunoterapia, terapia fotodinámica o una combinación de estas), pueden requerir técnicas y protocolos sofisticados. Si el cáncer es detectado de modo precoz, el tratamiento puede tener éxito. Por eso en Estados Unidos se recomienda que los gatos sean sometidos a dos chequeos de salud al año.

Según un artículo publicado en *Frontiers in Oncology* en 2019, los perros son la única especie de mamífero, además de los humanos, en la que puede observarse, además de cáncer de próstata, tumores cerebrales espontáneos. La incidencia estimada de tumores en el sistema nervioso canino es de casi catorce perros por cada cien mil. Estos números podrían ser mucho más altos, porque un porcentaje probablemente alto de tumores permanece sin diagnosticarse porque no se realizan

RMN u otras pruebas exploratorias y no se practican autopsias.

La gran mayoría de los tumores en perros (en cinco de cada diez casos) son tumores benignos de las meninges, llamados «meningiomas», que son también el tumor cerebral más frecuente en las personas, y un tercio de los perros sufren de gliomas, que son los tumores primarios malignos más frecuentes en los seres humanos. Los perros sufren también en un porcentaje considerable de casos, cercano al 10 por ciento, de tumores del plexo coroideo, muy raros en seres humanos adultos.

Los tumores cerebrales ocurren a cualquier edad y en cualquier raza de perro, tanto en machos como en hembras, pero la mayoría de los casos descritos se dan en caninos de más de cinco años y veinte kilos de peso. Algunas razas de canes parecen más propensas a desarrollar tumores cerebrales que otras. Un estudio identificó una relación lineal entre la edad y el peso corporal y la aparición de tumores cerebrales, y los perros de razas grandes tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar meningiomas. Los golden retrievers, bóxers, schnauzers miniatura y rat terriers se han identificado como razas en las que los meningiomas intracraneales están sobrerrepresentados.

Entre las razas que parecen estar en especial predispuestas a desarrollar tumores cerebrales destacan el bóxer, el golden retriever, el dóberman, el terrier escocés y el viejo pastor inglés. El hocico corto parece aumentar la susceptibilidad a los tumores malignos. Los collies y otros perros con cabezas y narices largas y estrechas tienen más probabilidades de desarrollar un tipo específico de tumor cerebral, el ya mencionado meningioma. Los carlinos y otras razas de nariz corta son más proclives a desarrollar tumores de la glándula pituitaria y gliomas.

Los gliomas son más frecuentes en varias razas

braquicefálicas (es decir, con hocicos cortos) como el bóxer, el boston terrier y el bulldog inglés y francés. Recientemente, según se informa en el artículo de *Frontiers in Oncology*, se ha trabajado mucho para comprender las imágenes y las características clinicopatológicas de estos tumores. El panorama macroscópico e histológico de estos tumores en el perro es comparable a sus contrapartes humanas, con muchas similitudes observadas en patrones histológicos, subtipos y grados. Los datos que aportan las anomalías moleculares subyacentes en los tumores caninos solo han comenzado a descifrarse, pero revelan que vías moleculares similares están mutadas en los tumores cerebrales de perros y de seres humanos.

Las convulsiones o crisis epilépticas son la manifestación clínica más común de la neoplasia intracraneal y se observan en aproximadamente el 50 por ciento de los perros con tumores. Pero un tumor cerebral debe considerarse un diagnóstico diferencial, en cualquier perro de mediana edad o mayor con un historial clínico consistente, con una disfunción cerebral progresiva.

El cáncer en general no es contagioso. Digamos eso de entrada. Sin embargo, ciertos animales sufren algunos tipos de tumores raros que pueden transmitirse de unos individuos a otros. En ocasiones, estos tumores tienen una importancia ecológica. Por ejemplo, si el tumor se desarrolla en la zona bucal, el animal puede fallecer al no poder cazar, defenderse o alimentarse. Si este tipo de tumor facial lo sufrieran animales en una isla donde estos fueran los únicos individuos de la especie, el cáncer podría llevar a la especie a la extinción. Esto ocurre, por ejemplo, con un marsupial australiano que vive en la isla de Tasmania y que, por su presunta ferocidad, es conocido con el colorido nombre de «demonio de Tasmania», y que fue declarado, en parte debido a un raro tipo de cáncer

transmisible, en peligro de extinción en el año 2008.

Los demonios de Tasmania proliferaron en la isla con facilidad, y hace veinte años su número era de más de cien mil. Desde entonces, sin embargo, se enfermaron con un tumor de la cara y la boca que redujo su población a la mitad y que, en estos momentos, amenaza con eliminarlos a todos. Estos tumores comienzan en el rostro o en la cavidad bucal y son malignos, es decir, además de invadir los tejidos vecinos pueden extenderse mediante metástasis a otros órganos. Una vez el tumor está completamente desarrollado y tiene metástasis, es incurable y los animales afectados fallecen antes de que se cumpla el año de haber caído enfermos.

El tumor de estos animales se comporta como si fuera un virus, donde las células son el patógeno, y se transmite a través de los mordiscos; cuanto más fiero sea el animal, más compañeros infectará y más posibilidades tendrá de ser infectado. Y si hay varios animales en el mismo territorio, el cáncer actuará como una epidemia. El tumor es un trasplante de tejido vía mordisco de un animal a otro. Uno de los factores para que hablemos como si el tumor fuese un órgano es que los tumores de los diferentes animales son idénticos, como si hubiesen dejado de evolucionar porque han encontrado la forma perfecta de crecer no solo en una sola criatura, sino extendiéndose a sus rivales y compañeros. Una epidemia tumoral, un concepto temible.

No quiero ni pensar que el cáncer de pulmón de los seres humanos pudiese evolucionar para poder transmitirse a través de la saliva —como un virus— de una persona enferma a varias personas sanas, generando una auténtica pandemia de un cáncer quizá incurable. Lo dicho, da terror solo pensarlo. Pero esa pesadilla es justo lo que está ocurriendo con los demonios de Tasmania.

Otro descubrimiento, más reciente y aterrador, es la hipótesis

de que este cáncer no se originó en estos animales, sino que ha llegado a ellos desde otros. Un proceso que sería mucho más complejo, mucho menos probable e increíblemente terrorífico. La evolución natural, que permite la supervivencia de los animales que son resistentes al cáncer, podría acabar generando colonias de animales inmunes contra estos tumores. La evolución artificial, mediada por el ser humano, que está diseñando tratamientos para estos tumores y aislando los animales que no tienen cáncer en áreas alejadas de los que lo tienen (la distancia social sigue siendo clave para combatir las epidemias), también podría contribuir a evitar la extinción de estos curiosos y fieros marsupiales.

¿Cómo puede transmitirse el cáncer de un animal a otro? Al fin y al cabo, no estamos hablando de transmisión entre enfermos inmunodeprimidos. El cáncer puede pasar de un animal a otro debido a que las células del tumor no expresan una proteína necesaria para que la célula sea reconocida por la inmunidad. Estos tumores no expresan HMC 1, una proteína fundamental para presentar los antígenos extraños a las células del sistema inmune. Y además el tumor genera citoquinas immunosupresoras, es decir, que deprimen la respuesta inmune del organismo contra el tumor. Estos factores contribuyen a que el tumor sea inmunológicamente invisible y, por lo tanto, que no pueda ser rechazado por el sistema inmune del animal sano cuando recibe las células tumorales, inyectadas por los colmillos, de otro individuo.

Así que, en Tasmania, esa enigmática isla próxima a Australia, un marsupial del tamaño de un perro está en vías de extinción debido a la amenaza que supone para los individuos y, debido al contagio, para la especie. Es un caso raro, muy raro en la naturaleza, pero no es el único tumor que puede ser transmitido entre animales. Otros tumores se han diagnosticado en varias especies diferentes, incluyendo el ser humano. Los

perros sufren un tipo de cáncer que se contagia como una enfermedad venérea (como la gonorrea o la sífilis). Se le denomina «tumor venéreo transmisible canino» o TVT y afecta a los genitales de los animales. Este tumor es también importante porque es uno de los más viejos de los que se tiene noticias. Y aunque el primer caso en un perro fue diagnosticado por un veterinario en Londres en 1810, este cáncer probablemente se desarrolló hace miles de años en lobos, cuando sufrían una mutación en los histiocitos de la piel.

Este tipo de tumor venéreo está presente en todos los países del mundo y lo pueden sufrir los caninos de cualquier raza, edad o sexo, pero es más frecuente en perros callejeros. El cáncer se transmite de un perro a otro durante el coito por el contacto directo de la piel sana con el cáncer del otro animal.

Hay dos buenas noticias con respecto al tumor: suele ser un problema local y responde al tratamiento. En la mayoría de los casos, este cáncer permanece en el área que tuvo contacto directo con el tumor. Después de desarrollarse, los tumores continúan creciendo y pueden volverse cada vez más molestos para el animal, y en los casos más graves pueden llegar a metastatizar a otros órganos a través de los vasos linfáticos. Por fortuna, y a diferencia de lo que ocurre con el tumor del diablo de Tasmania, estos responden al tratamiento. Pero requieren cirugía, radioterapia y quimioterapia, aunque esta última es el tratamiento más común y el más efectivo. La cirugía por sí sola no evita que el tumor regrese después de la extirpación. Y si el tumor es resistente a la quimioterapia, se suele complementar con radioterapia. El pronóstico es bueno y con el tratamiento se suele conseguir la remisión total del tumor.

Como ocurre con los tumores del diablo de Tasmania, los tumores transmisibles caninos pueden contagiarse, ya que las células del tumor no expresan la proteína HMC 1, lo que les hace prácticamente invisibles para el sistema inmune del

animal receptor.

Los perros y el demonio de Tasmania son animales terrestres, pero los raros casos de cáncer transmisible se observan también en especies marinas. En 2015, se descubrió un nuevo tipo de cáncer transmisible que sufrían los mariscos bivalvos, y en especial las almejas. Las almejas enfermas sufren de un tipo de cáncer líquido parecido a la leucemia. La enfermedad, como en los humanos, es grave y los animales afectados suelen morir. Las células cancerosas de una almeja enferma pueden flotar entre las almejas vecinas invadiendo a los animales sanos y propagando la enfermedad, digámoslo de nuevo, como si se tratase de una epidemia producida por un microbio. El cáncer transmisible de los moluscos bivalvos fue descrito primero en las costas mediterráneas de España, pero ya se ha identificado en las zonas costeras de otros países del sur de Europa y en las de Irlanda, y es probable que puedan encontrarse almejas enfermas en todos los mares.

La secuenciación del genoma completo de las almejas enfermas reveló que el cáncer se originó en uno solo de estos moluscos, y que más tarde se volvió infeccioso y se propagó entre las llamadas almejas verrugosas. Pero el análisis de ADN desveló aspectos aún más misteriosos. El cáncer contenía secuencias genéticas de dos especies diferentes de almejas. Al comparar la secuencia genética desconocida con una base de datos genética de especies de bivalvos, los investigadores pudieron identificar la almeja misteriosa como la almeja rayada. Pruebas adicionales de ADN tomado de las mitocondrias y el núcleo celular confirmaron que el cáncer había saltado de la almeja rayada a la almeja verrugosa. Es decir, el cáncer se inició en una almeja y se hizo contagioso infectando a otras almejas de la misma especie, pero después, con la evolución del tumor y la adaptación al medioambiente, acabó contagiando a almejas vecinas de otras especies.

El hecho de que el cáncer saltase de unas almejas a otras diferentes sugiere que la transmisión entre especies es factible. Este es un pensamiento aterrador, porque si esto es posible, entonces también podría en teoría saltar al ser humano, como ocurre con las zoonosis producidas por virus y bacterias. Y esa idea no es ciencia ficción, aunque lo parezca. Eso sí, es extraordinariamente raro que esto ocurra. Pero existe la posibilidad. Y ahora tenemos las primeras evidencias de que el cáncer (en circunstancias límite) puede saltar de un animal a una persona.

En un caso muy inusual, se descubrió que un hombre infectado con VIH también tenía lo que parecía ser cáncer de pulmón. Tras un examen de la biopsia del tumor se descubrió que las células cancerosas eran, en realidad, células de un parásito: una tenia. Esta desarrolló un cáncer, que se extendió desde el gusano al pulmón del paciente. Esto fue viable debido a que la disminución de las defensas inmunológicas del paciente permitió que el cáncer de otro animal se extendiese en él por ser invisible para su sistema inmune.

En conclusión: todas las criaturas, grandes y pequeñas, pueden sufrir cáncer. Es una regla que tiene muy pocas excepciones. La paradoja de Peto sugiere cambios evolutivos para evitar el cáncer en animales grandes y longevos. Se han descubierto algunos de estos mecanismos anticancerígenos (varias copias del gen supresor tumoral p53, bajo número de mutaciones). El estigma y el engaño pueden matar a los animales (los tiburones tienen cáncer, ¡por favor, déjenlos en paz!). Hay ciertos tipos de cánceres transmisibles en animales (algunos son letales, otros tratables). El cáncer puede pasar de una especie a otra. En los cánceres transmisibles, defectos en el sistema inmunitario del tumor pueden ser la clave para su desarrollo.

5
RAYOS DE ESPERANZA

> Es el paciente quien acepta el riesgo cuando es necesario un experimento. Y no podemos averiguar nada sin experimentos.
>
> BERNARD SHAW

Conocí a Emil Freireich en el M. D. Anderson, cuando él ya estaba en edad de prejubilación. Era un tipo amable y duro a la vez: su aura dorada levitaba por los pasillos como un lama tibetano y tenía a su cargo la organización y dirección de los Grand Rounds de la institución, unas conferencias semanales donde se presentan los avances más recientes ocurridos en el hospital y a las que atienden cientos de especialistas de la salud. Una leyenda viva, Emil era uno de los pocos médicos que, tres décadas atrás, se habían planteado desbancar la cirugía como único tratamiento del cáncer. Era una misión imposible. Nadie se lo puso fácil y menos el *statu quo* de la medicina. Pero como en todos los cuentos épicos, unos pocos, que tenían la razón, impusieron su lógica a los muchos escépticos y arrogantes. A continuación, os cuento el camino de estos héroes del cáncer.

Corría la turbulenta y revolucionaria década de los sesenta, cuando la medicina había alcanzado un grado de modernización significante, y el tratamiento de los pacientes de cáncer estaba en manos de grupos heterogéneos de cirujanos y

médicos de las más diversas especialidades, porque no existía la especialidad de oncología. En ese momento, quiero imaginar que, subiéndose al carro de los avances sociales, un grupo pequeño y bien conjuntado de hospitales prepararon una serie de protocolos innovadores de quimioterapia dirigidos sobre todo a enfermedades hematológicas que asombraron por su eficacia al mundo médico y a la sociedad entera.

Por aquellos días triunfaban películas como *Love Story*, cuya trama se centraba en el drama que sufría una pareja de enamorados cuando a uno de ellos le era diagnosticada una leucemia. No había nada que hacer, aunque uno de los protagonistas fuera médico: la protagonista fallecía y la audiencia se iba a casa sin haberse secado las lágrimas del todo y lamentándose de lo malo que era el cáncer. Fuera de los cines, las cosas habían comenzado a cambiar.

Varios nombres que siempre estarán unidos al de mi colega Emil Freireich hilvanaron esta historia: Gordon Zubrod, director del Programa Nacional de Quimioterapia, fue el organizador de este esfuerzo y vinculó el programa del Centro Clínico del Instituto Nacional del Cáncer (en manos de Emil Frei y Emil Freireich), al Children's Cancer Center de Boston (dirigido por Sidney Farber), al St. Jude's en Memphis (con Don Pinkel a cargo), al Memorial Sloan-Kettering Hospital (con Joe Burchenal de director), al RPMI en Buffalo (dirigido por Jim Holland) y al Southern Research Institute (con Howard Skipper).

Son mucho más que nombres de médicos. La actividad de esta red de profesionales llevó primero al descubrimiento de los alcaloides vegetales de la *Vinca rosea* y después al de la procarbazina, dos medicamentos que mejoraban el pronóstico de los pacientes con cáncer de la sangre. A los hallazgos científicos se añadió la meticulosidad en los estudios de los aspectos farmacológicos, que implicaron cambios en la

dosificación. Las revoluciones requieren abolir lo establecido, romper moldes, destruir para siempre los esquemas y aceptar las herejías, y así, estos médicos propusieron por primera vez la combinación de varios fármacos para el tratamiento de un cáncer. «¡Qué error, qué inmenso error!», gritaron los conservadores anclados en el presente. Un tratamiento, un medicamento era el dogma de la medicina. Y, sin embargo, si se entendía el comportamiento del cáncer, ¿no tenía mucho más sentido la combinación de varios fármacos? Y, además, en las paredes de las calles de París alguien había escrito: «prohibido prohibir».

Y las combinaciones de fármacos, debido a su eficacia, se popularizaron muy pronto, y la herejía pasó a ser la nueva norma. El programa, conocido como VAMP (vincristina, ametopterina 6-mercaptopurina y prednisona), fue pionero de la quimioterapia múltiple. La idea era administrar de forma conjunta tres venenos para curar la leucemia infantil. Y tuvieron éxito. Luego le llegó el turno a la enfermedad de Hodgkin. Aquellos pioneros unieron los alcaloides de la vinca con la procarbazina, creando la primera combinación del programa MOMP. Por primera vez en la historia de la humanidad, niños con leucemia y adultos con linfomas comenzaron a pronunciar la palabra «curado». Gracias a una medicina nueva creada por médicos valientes y bien coordinados, la protagonista de *Love Story* y muchos otros pacientes que aparecían en una serie televisiva muy popular entonces, *Centro médico*, no tenían que morir, la felicidad de estos personajes podía seguir adelante en el cine, la pequeña pantalla y en la calle.[8]

Era la revolucionaria década de los sesenta, con las protestas contra la guerra de Vietnam, el Mayo del 68 en París y el Concilio Vaticano II, y en ese ambiente de disconformidad, de cambio, de revolución, nacía la quimioterapia del cáncer y, con

ella, la oncología como disciplina singular dentro de las demás ramas de la medicina y la cirugía.

Durante más de treinta años, cirugía, radioterapia y quimioterapia fueron las únicas modalidades terapéuticas que se ofrecían a los pacientes de cáncer. Y la quimioterapia planteaba el mismo tratamiento para todos los pacientes que sufrían del mismo tipo de cáncer. Pero ni todos los tumores ni todos los pacientes son iguales, así que esto no iba a durar para siempre. La siguiente revolución llegaría con la ampliación de los conocimientos de la genética de los tumores. Estos estudios comenzaron a mostrar que muchos tumores tenían un punto débil, un talón de Aquiles particular, que era exclusivo de ese tumor y en ese paciente. Este conocimiento dio lugar a la teoría de que en el futuro se podrían diseñar tratamientos dirigidos específicamente contra un tumor determinado en un paciente en particular.

Este nuevo tipo de medicina, tan revolucionario como el de la quimioterapia en su día, se llama «medicina dirigida», «medicina personalizada» o «medicina de precisión». El primer avance de esta modalidad de tratamiento fue el descubrimiento del Gleevec.

El progreso de la investigación en las universidades demostró que un grupo de enzimas que tenían una función anormal en las células de cáncer podían servir de dianas terapéuticas. Pero las compañías farmacéuticas no veían futuro en estas investigaciones; temían que fuese imposible dirigir el medicamento exclusivamente contra las células del tumor, pensaban que sería imposible evitar la toxicidad. Al menos un científico no estaba de acuerdo con esta cauta postura. Esta es su historia:

Cuando era niño, Brian Druker soñaba, como muchos niños norteamericanos, con ser jugador de béisbol. Pero una anécdota de entonces quizá predijo su futuro: su familia tuvo

que poner bajo llave un juego de química por miedo a que prendiera fuego o volara la casa. Aunque era buen estudiante, fue rechazado por las principales universidades de Estados Unidos, incluyendo Harvard. Cuando cursaba Medicina, comenzó a sentir admiración por los científicos que investigaban el tratamiento de la leucemia infantil y con el tiempo decidió investigar qué les pasaba a los glóbulos blancos de estos pacientes y por qué se multiplicaban sin cesar. Sus profesores en Harvard, donde había conseguido ser admitido una vez terminados sus estudios de Medicina, le criticaban que sus ideas carecían del pragmatismo necesario para convertirse en realidad. En otras palabras, pensaban que era un soñador sin base. Un soñador con un sueño muy concreto: Brian quería localizar el interruptor que dispara la multiplicación de las células y luego apagarlo. Pero la norma entonces era la quimioterapia, y salirse de los tratamientos combinados para buscar un fármaco dirigido únicamente a una anormalidad molecular de las células cancerosas era, otra vez, una herejía, una ofensa al conocimiento tradicional. Algunos de sus colegas lo veían como un retroceso potencial. Así que Brian se fue de Harvard a otra universidad para continuar con sus investigaciones. En la Universidad de Oregón fue uno de los primeros científicos en descubrir que las enzimas llamadas «kinasas» podían tener un papel fundamental en la leucemia mieloide crónica. Así que convenció a una compañía farmacéutica, Ciba-Geigy, luego llamada Novartis, para que invirtieran en producir un inhibidor de una kinasa llamada bcr-abl para llevarlo después al ámbito clínico. Druker examinó e investigó el efecto de una serie de compuestos que tenía ya preparados Ciba-Geigy en busca de efectos contra el cáncer. Entre todos estos productos, encontró una substancia que mataba las células de cáncer y que casi no tenía efecto en las células normales. Es decir, era muy eficaz y presentaba poca

toxicidad. Los dos años siguientes se llenaron de experimentos en cultivos celulares y modelos animales. Con estos datos en la mano, Druker convenció a las agencias reguladoras para que Gleevec se probase en un ensayo clínico. El nuevo fármaco se administró a treinta y un pacientes que sufrían una leucemia crónica que era resistente al tratamiento convencional y no eran elegibles para un trasplante de médula ósea. Tras un mes de tratamiento, treinta de los pacientes presentaban una cifra de glóbulos blancos normal. Increíblemente, tratados con un solo fármaco dirigido a una anomalía genética del tumor, el cáncer de la mayoría de los pacientes entró en remisión completa. Los ensayos clínicos posteriores no defraudaron y confirmaron el valor terapéutico del Gleevec. Como había imaginado Druker, el nuevo fármaco cerraba el interruptor que daba la orden de multiplicarse a los glóbulos blancos. Desde entonces, decenas de miles de pacientes han controlado, al menos durante un tiempo, su enfermedad con una pastilla diaria. Había nacido la medicina de precisión contra el cáncer.

El conocimiento de cómo funcionan los genes de una célula de cáncer había conducido por primera vez al desarrollo de un fármaco que estaba salvando vidas. Aquello era inaudito y sensacional. Tal era la perplejidad y el optimismo que se observaba en la comunidad de los oncólogos que se creó el sentimiento generalizado de que se iba a poder acabar con el cáncer, un sentimiento parecido al que se surgió con el descubrimiento de la quimioterapia treinta años antes. Si Gleevec funcionaba en leucemias, debería probarse en otros tipos de cáncer y en aquellos en los que no fuera factible buscar otra kinasa diferente que sirviese de diana para el descubrimiento de nuevos tratamientos selectivos y precisos. En ese momento, la oncología tenía un nuevo plan: investigar, encontrar la kinasa que fuese el talón de Aquiles, diseñar un fármaco, llegar a los estudios clínicos. Esta estrategia era muy

diferente a la seguida por la quimioterapia. Era, y es, un mapa de carretera claro, simple y bien fundamentado. Druker y otros colegas habían mostrado a todos que había luz a la salida del túnel del tratamiento del cáncer.

Uno de los médicos que lucharon por que se generaran nuevos tratamientos para el cáncer basándose en tomar las kinasas por dianas moleculares fue un español: José Baselga.

José Baselga nació en Barcelona en 1959 y, como yo, estudió Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona. Su fama comenzó cuando realizó una estancia en un prestigioso hospital de cáncer de Nueva York, el Memorial Sloan Kettering. Allí conoció a John Mendelsohn, que entonces era el jefe de la división de medicina interna del hospital (y que más tarde sería el presidente de mi hospital, el M. D. Anderson en Houston). Esa amistad se mantendría durante toda su vida. Su investigación en el hospital de Nueva York se centró en el uso de anticuerpos monoclonales para atacar determinadas proteínas asociadas a cánceres agresivos, como los de pulmón y mama, que había desarrollado junto a Mendelsohn. Baselga tenía una enorme energía física y mental, y trabajaba con una intensidad que marcaba todo aquello a lo que se dedicaba. Después de tener éxito en Nueva York, Baselga regresó a España para fundar el Instituto de Oncología de Vall d'Hebron en la década de los noventa. Bajo su dirección, el centro adquirió renombre internacional. España, por aquel entonces, tenía ya buenos oncólogos, pero Baselga despertó el interés de la sociedad internacional por los estudios clínicos que se hacían en Barcelona o se coordinaban desde allí. Desde esa ciudad, y desmintiendo la idea de que investigar en el extranjero es siempre un viaje de ida o, como mucho, de ida y vuelta —con muchos buenos investigadores que se quedan en el camino—, regresó a Estados Unidos para trabajar en el que algunos consideran el mejor hospital del mundo: el Hospital General de

Massachusetts en Boston, donde fue jefe de la división de hematología y oncología. Pero Baselga llegó a Boston no para quedarse, pues su intención siempre había sido tener un puesto en la dirección del Memorial neoyorquino. Allí regresó en 2013 para convertirse en el flamante director médico. A pesar de realizar un enorme trabajo en sus investigaciones contra el cáncer, sobre todo el cáncer de mama, Baselga renunció a su puesto en el Memorial Sloan Kettering en septiembre de 2018 y se incorporó como vicepresidente ejecutivo de investigación y desarrollo en oncología AstraZeneca. Baselga murió, de manera inesperada y demasiado pronto, en 2021 en su casa de la Cerdaña, en Cataluña, debido a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, un raro trastorno neurológico que suele llevar a la muerte unos meses después del diagnóstico.

Mi mujer y yo conocimos a Baselga. Recuerdo que lo llamé para pedirle su opinión sobre un candidato a la presidencia de nuestro hospital. José era un tipo dinámico y rápido en las ideas y en las palabras. Para mí siempre ha sido, y sigue siendo, una inspiración. Sus metas, como las mías, eran puramente translacionales, es decir, trabajamos en el laboratorio, pero con la mirada fija en los pacientes. Hay quien critica algunas de sus actuaciones, pero Baselga fue un héroe que, a diferencia de la mayoría, acumuló éxitos e influencia que utilizó para el progreso de la oncología y el beneficio de los pacientes.

Con héroes como Druker y Baselga, la investigación de las kinasas del cáncer se disparó e invadió la mayoría de las universidades y hospitales. Las investigaciones demostraron, sin embargo, lo contrario de lo que se pretendía. El caso de Gleevec era la excepción y no la norma. La leucemia mieloide crónica tiene una enorme debilidad y por eso el fármaco funciona, al menos temporalmente. Los tumores sólidos presentan una gran heterogeneidad y sus células tienen una multitud de lesiones genéticas, sin una clara y única diana, así

que, con algunas excepciones, estos tumores son bastante resistentes a fármacos dirigidos exclusivamente contra la función de una proteína. Los dos mayores avances de la medicina, la quimioterapia y la medicina de precisión, seguían cosechando éxitos en los tumores líquidos, pero encontraban resistencia en el tratamiento de los tumores sólidos.

En la década de los sesenta, mientras aquellos grandes médicos se centraban en el desarrollo de la quimioterapia, el cáncer comenzó a ser considerado una enfermedad de los genes. Esta teoría coincidió con un mejor entendimiento de la genética de los tumores y de las técnicas que permitían modificar el ADN. Este conjunto de ideas y avances técnicos propició que algunos científicos pensasen, de modo lógico, que modificando los genes que causaban el cáncer podían destruir o «curar» las células de los tumores. Como decíamos, las técnicas de manipulación genética habían avanzado lo suficiente como para clonar genes en vectores (plásmidos o virus) que permitían transferir genes terapéuticos a las células. Los experimentos iniciales en cultivos celulares demostraron que no se trataba de ciencia ficción, que era posible «inyectar» genes terapéuticos en las células de cáncer y que, una vez dentro de las células, estas manipulaciones podían cambiarlas o destruirlas. En el inicio de esta disciplina, los mejores vectores virales fueron los retrovirus, que presentaban una gran eficiencia para infectar un gran número de células en los cultivos del laboratorio. Estos datos preliminares, pero sólidos, parecían asegurar el nacimiento de una nueva terapia del cáncer que no tenía precedentes en la historia de la medicina y para la que se aventuraba un gran futuro: la terapia génica.

La terapia génica no nació para curar el cáncer, sino para mejorar el pronóstico de enfermedades que tenían un único defecto genético. Y aunque el progreso de la terapia génica se debió al efecto de un colectivo de investigadores y médicos,

una persona destacó desde el principio entre ellos, y se hizo el líder de este nuevo campo de la medicina: William French Anderson.

Anderson fue un personaje lleno de luces y sombras, un genio y un misterio, un santo y un pecador. Fue un estudiante brillante, destacando en las mejores universidades del mundo: se licenció en Harvard en 1958, en el Trinity College de Cambridge en 1960 y en la Facultad de Medicina de Harvard en 1963. Además de médico y biólogo molecular, era 5.º dan en taekwondo y cinturón negro en kárate. Anderson comenzó a buscar métodos para encontrar formas de reparar genes defectuosos, pero sus intentos de inyectar genes en células fracasaron continuamente. Entonces, Richard Mulligan, un investigador del MIT de Boston, demostró que se podían usar retrovirus para infectar las células con genes humanos. Utilizando esta nueva tecnología, Anderson, a principios de los noventa realizó un estudio clínico en el que empleó un retrovirus para reemplazar un gen defectuoso llamado ADA en una niña de cuatro años. Ese estudio causó un gran revuelo científico y dio alas al nuevo campo de la terapia génica. Debido a los experimentos de Anderson, los investigadores del cáncer quisieron aplicar estos avances a la oncología. Los estudios de terapia génica de los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses para tratar el cáncer cerebral, entonces en la vanguardia absoluta del tratamiento de esta enfermedad, fueron la inspiración para que mi mujer y yo decidiésemos trasladarnos a Estados Unidos. Aquellos estudios fueron dirigidos por Edward Oldfield.

Oldfield propuso usar retrovirus para transferir a las células de los tumores cerebrales una proteína que utilizan los virus para replicarse y que puede ser atacada con un fármaco llamado ganciclovir. La teoría era fabulosa: mediante un virus se lograba conseguir que el ADN de una célula de cáncer

tuviese un talón de Aquiles viral que permitía que fuese destruida con un tratamiento contra el virus. ¡Era algo así como transformar la célula del tumor en un microbio y usar un antibiótico para destruirla! A mi mujer y a mí nos fascinó la idea, y nos entusiasmaron las posibilidades que ofrecía la nueva tecnología de modificación de los virus para tratar el cáncer.

Oldfield demostró que la terapia génica de este tipo tenía varias ventajas. Los vectores retrovirales solo expresan sus genes en células que están sintetizando ADN activamente. Algo muy importante, porque la mayoría de las células normales del cerebro, diferentes de las de los tumores, no se dividen, es decir, no sintetizan ADN, así que no resultarían dañadas por el ganciclovir. Por otro lado, los retrovirus, que podrían causar cáncer por sí mismos, son destruidos cuando se administra este fármaco, por lo que esa posible desventaja queda eliminada.

El empleo de retrovirus para insertar la proteína timidina kinasa en células de tumores cerebrales seguida del tratamiento con ganciclovir fue el primer intento de Oldfield en terapia génica para curar el cáncer. Y nos convenció, a mi mujer y a mí, de que queríamos hacer lo mismo. Le escribimos para que nos aceptara en su laboratorio. Nos aceptó, pero él quería que uno de nosotros se dedicase a los virus y el otro a un proyecto diferente. Habíamos decidido hacía tiempo que dos corazones hacen que el trabajo salga adelante, y que seríamos más fuertes si trabajábamos juntos, así que tuvimos que seguir buscando.

Los trabajos de Oldfield generaron grandes expectativas y consiguieron que numerosos estudios clínicos intentasen aplicar sus descubrimientos e ideas en muchos tipos de cáncer, tanto en adultos como en niños. Pronto se vio que en la terapia génica del cáncer no era oro todo lo que relucía. Parte de las dificultades provenían de las diferencias que existen entre los modelos animales de cáncer y los tumores en seres humanos.

Mientras que los retrovirus eran capaces de destruir tumores cerebrales en ratones, no podían infectar suficientes células en el tumor de una persona para producir un efecto terapéutico significativo. De todos modos, los trabajos de Oldfield abrían nuevas posibilidades para tratar muchas otras enfermedades, desde el párkinson a la diabetes. La terapia génica, sin haber cosechados grandes éxitos, había despertado la ilusión de miles de investigadores en todo el mundo. Sin duda, nuevos avances permitirían que fuese posible eliminar enfermedades, incluso el cáncer, con esta estrategia terapéutica.

Dos acontecimientos, sin embargo, detuvieron el tren de la terapia génica en seco, y este campo entró en una vía muerta. Por un lado, los estudios clínicos realizados con retrovirus y con otros vectores no consiguieron repetir los resultados que se observaron en enfermedades en las que una sola proteína estaba afectada, como el déficit de ADA. El pesimismo comenzó a apoderarse del campo de investigación. El mayor problema no eran los genes, porque genes como el p53 podían aniquilar las células de cáncer en el laboratorio, sino que los vectores eran incapaces de infectar todo el tumor. En otras palabras, los vectores infectaban una pequeñísima parte del tumor y, por lo tanto, no tenían ningún efecto sobre la historia natural del cáncer en la mayoría de los pacientes. A esta dificultad para distribuir el gen terapéutico a la mayoría de las células del tumor se le denominó el «problema del reparto» o *delivery gap*, en inglés.

Una vez identificado el inconveniente se apuntaron varias soluciones, y una de ellas proponía usar vectores que se multiplicasen ya dentro del tumor; eran los llamados «virus oncolíticos». Nosotros nos subimos a ese tren donde viajaban virus «vivos» y esta estrategia terapéutica ha constituido la columna vertebral de la investigación de nuestros laboratorios.

Al problema de la distribución del gen terapéutico se añadió

otro, más de tipo social y ético que científico, pero que machacó como un mazo el campo de la terapia génica: el fallecimiento de un paciente. Su nombre era Jesse Gelsinger y cuando murió tenía dieciocho años recién cumplidos.

Jesse sufría de una enfermedad hereditaria hepática, producida por un gen llamado OTC, que podía controlarse con una dieta especial y un gran número de pastillas diarias. Es una enfermedad relativamente benigna e incurable que permitía a Jesse llevar una vida normal, y disfrutar de la lucha libre y las motos, pero no podía abandonar la dieta ni dejar de tomar las más de cincuenta pastillas diarias. Por eso, cuando se enteró de que existía un estudio clínico de terapia génica para tratar su enfermedad, decidió participar en el experimento. Un equipo de investigación de la prestigiosa Universidad de Pensilvania en Filadelfia planeaba usar un virus para inyectar a los pacientes copias normales del gen OTC que tenía defectuoso. El virus infectaría las células hepáticas y produciría la proteína normal. Se trataba de un estudio para examinar la toxicidad, no la eficacia, y la idea era que, si el virus no era tóxico, podría administrarse a niños más pequeños que sufrían la enfermedad y en los que el tratamiento podría ser curativo.

Jesse llegó a Filadelfia en septiembre de 1999. Era el paciente número dieciocho del estudio. Los otros, después de la infección con el virus, habían sufrido síntomas parecidos a los de una gripe leve y pasajera, y nada más. Pero en el caso de Jesse las cosas fueron diferentes. Inmediatamente después de la inyección comenzó a tener síntomas de fallo hepático, es decir, el hígado inyectado con el virus mostró problemas serios para funcionar con normalidad. El joven sufrió de ictericia y confusión, que se siguieron de un fallo multiorgánico y muerte cuatro días después de haber recibido el tratamiento. Todo ello había sido trágico y tan extraordinariamente rápido que causó un shock generalizado en todo el hospital y en la familia del

paciente. Nadie podía explicarse qué había pasado, pero el caso era que un paciente con una enfermedad que no ponía en riesgo su vida había fallecido después de ser sometido a un tratamiento experimental usando un virus y un gen. Y ninguna de estas dos cosas iban a verse como inocuas nunca más. La prensa pintó a los investigadores como culpables de la muerte debido a que habían pasado demasiado rápido de los experimentos en el laboratorio a los pacientes y de que los protocolos no habían sido seguidos al pie de la letra. El padre de Jesse recorrió los hospitales de Estados Unidos, incluyendo el mío —cuando nosotros ya trabajábamos con virus—, para denunciar el caso de su hijo y así tratar de proteger a otros posibles pacientes que aspiraran a ser tratados con terapia génica. La terapia génica se convirtió, de la noche a la mañana, en la oveja negra de la ciencia. Trabajar en ella era prácticamente imposible. Muchos investigadores pusieron fin a sus carreras. La Universidad de Pensilvania inició un profundo *mea culpa* y detuvo cualquier experimento relacionado con terapia génica y cerró del todo el programa.

Vivir ese momento caló en mi personalidad como investigador. La muerte de Jesse nos afectó también a nosotros, primero a nivel personal. Todos los investigadores nos pusimos de luto, aun estando a muchos kilómetros de donde había ocurrido y trabajando con otros virus. Pero además de la tragedia humana, la más importante, existía otra a nivel profesional. Si la terapia génica iba a desaparecer o al menos pasar a tener muy poco peso en la investigación de tratamientos médicos, ¿deberíamos seguir en ese campo? Vimos como en los meses siguientes los miedos quedaban justificados: no más becas, no más estudios clínicos para quienes trabajaban en ese campo. Frente a nosotros aparecían tres opciones: renovarse, aceptar el fracaso y cambiar de campo de investigación, o regresar a España y volver a trabajar como

neurólogos. Decidimos renovarnos. Y tuvimos suerte. Muchos investigadores no lo consiguieron.

Con el tiempo, pasados casi veinte años desde la muerte de Jesse, la terapia génica volvió a la palestra y ha vuelto a considerarse como una de las grandes promesas médicas para el tratamiento de muchas enfermedades. Es curioso notar que el fundador de la terapia génica, Anderson, de quien decíamos que, como un personaje de una novela de Gonzalo Torrente Ballester, tenía «gozos y sombras», tuvo una evolución profesional muy dura. A pesar de cosechar una enorme popularidad por el lanzamiento de este nuevo tipo de tratamiento, una nueva disciplina de la medicina, que le llevó a recoger numerosos honores y a ser recibido incluso en la Casa Blanca, cayó en desgracia cuando se supo que había acosado sexualmente a una mujer, la hija de un colega, durante muchos años: desde que era una niña hasta su edad adulta. Anderson fue declarado culpable de estos crímenes y condenado a catorce años de cárcel.[9] En el momento en que escribo este párrafo, Anderson vive en libertad y tiene ochenta y seis años de edad.

La terapia génica no era la única estrategia nueva que se ensayaba para curar el cáncer. También estaba la inmunoterapia. Este tratamiento intenta «despertar» o «educar» el sistema inmune para destruir el cáncer. Nuestro sistema inmune está a cargo de defender nuestras fronteras —desde la piel hacia dentro— contra todo lo que nos rodea y trata de invadirnos. Para esta red defensiva, el infierno —como diría Sartre— son los otros. Por ese motivo, el sistema inmune es muy eficaz identificando y eliminando bacterias y virus, patógenos alienígenas con características muy diferentes a nosotros y que vienen del espacio exterior, más allá de la frontera de nuestra piel. Y ahí está el problema: las células de cáncer no provienen de fuera, sino que son tan nuestras como las células normales. ¿Cuándo una célula amiga se convierte en

enemiga? ¿Cuándo una célula puede ser destruida sin causar toxicidad? El sistema inmune cuenta con un método de vigilancia contra el cáncer y, por ello, la mayoría de las personas no lo padecen, pero este sistema no es perfecto.

Así, entre otros motivos, el sistema inmune en términos generales necesita ayuda para destruir tumores cuando estos se han formado o incluso para prevenir que se formen. En los últimos años la inmunoterapia del cáncer ha experimentado una auténtica revolución gracias a científicos como un biólogo texano, cuya oficina no está muy lejos de la mía.[10]

Este gran hombre se llama Jim Allison. Desde su infancia fue un aficionado a la física y prefería los libros al deporte, lo que no era fácil en un ambiente en el que la mayoría de sus compañeros de clase querían ser jugadores de fútbol americano. Estudió en Texas y encontró su primer trabajo de investigador en el M. D. Anderson Cancer Center en 1977. Desde allí lanzó una carrera brillante que se desarrolló en varios centros académicos de Estados Unidos, incluyendo la Universidad de Berkeley, en California, donde realizó sus principales descubrimientos, y el Memorial Solan Ketering Cancer Center de Nueva York. Volvió al M. D. Anderson en noviembre de 2012 para dirigir el departamento de inmunología y no mucho tiempo después ganó el Premio Nobel de Medicina. Este galardón reconoció sus descubrimientos en la biología de las células T, los glóbulos blancos que responden a las infecciones y dirigen la inmunidad contra los tumores. Su mayor descubrimiento, entre una serie de ellos, consistió en desarrollar un anticuerpo para bloquear una proteína en las células T que actúa como un freno de la activación, con lo que se consigue que las células T así tratadas puedan atacar al cáncer. Este fármaco, llamado ipilimumab, fue aprobado para el tratamiento de los pacientes con melanoma, un tumor sólido, en el año 2011.

Antes de Allison la inmunoterapia llevaba muchos años de intentos y fracasos. Recuerdo que, ya cuando estudiaba Medicina, en los ochenta, algún profesor mencionó que la respuesta inmune de un paciente tenía poder suficiente para eliminar el cáncer, pero que no se sabía cómo conseguir educar a los linfocitos para que lo hiciesen. De hecho, que la inmunoterapia podría ser el gran tratamiento del cáncer se viene proponiendo desde hace tiempo.

En el siglo XIX, Rudolf Virchow observó que los tumores contenían glóbulos blancos, lo que parecía indicar que, de alguna manera, existía una inflamación contra los tumores o que los tumores eran inflamatorios.[11] Es decir, Virchow estableció por primera vez la conexión entre cáncer e inflamación con glóbulos blancos. A principios del siglo XX, Paul Ehrlich, el científico alemán que propondría el primer tratamiento eficaz de la sífilis, indicó que el sistema inmune nos protege del ataque de los gérmenes formando anticuerpos contra ellos en la sangre. Esos anticuerpos son eficaces en neutralizar las bacterias que nos infectan. Ehrlich utilizó la transfusión de suero sanguíneo de caballo para tratar enfermedades como la difteria. Por estas ideas ganaría el Premio Nobel de Medicina en 1908. Un año después, planteó que las células anormales que intentaban formar un tumor eran en muchas ocasiones atacadas por anticuerpos y destruidas, con lo que conseguían evitar el desarrollo de un cáncer (inmunovigilancia del cáncer).

Desde entonces la vigilancia inmunitaria ha sido estudiada, rechazada y finalmente aceptada. Con la llegada de modelos animales del cáncer, Frank Burnet y Lewis Thomas pudieron comprobar que existen antígenos tumorales que generan una respuesta inmune contra ellos. Es por eso que los frecuentes intentos de formar un tumor (que ocurren, como hemos dicho en otro capítulo, desde el útero, pasando por la cuna hasta la

tumba) son desbaratados por el sistema inmune. Es decir, este funciona como una patrulla policial que, partiendo de la sangre, recorre sin cesar cada órgano y elimina células anormales con el potencial de producir cáncer. Con el tiempo se supo que las células responsables de esta vigilancia son las llamadas células T, un tipo especial de glóbulo blanco. Se tardó un poco más en poder desarrollar una nueva tecnología, la de los ratones modificados genéticamente, que apareció en la década de los noventa, para demostrar que la teoría era cierta, y en este momento la existencia de la vigilancia inmune de los tumores es aceptada por la mayoría de los investigadores.

La presencia de una vigilancia inmunológica en todos y cada uno de nosotros contrasta con el desarrollo del cáncer en muchas personas. Este fenómeno se explica mediante otro que comienza a perfilar la lucha entre el sistema inmune y un cáncer en formación. Se trata de la llamada inmunoedición. Cuando un tumor comienza su formación es asediado una y otra vez por el sistema inmune. En respuesta a ello, y a medida que el sistema inmune elimina clones del tumor, este se adapta generando clones —por un proceso parecido a la selección natural darwiniana— que serán cada vez más resistentes a la inmunidad del paciente. Al principio, la respuesta inmune eliminará células del tumor y puede que consiga eliminarlas todas, pero si alguna sobrevive a esa «edición», se alcanzará un equilibrio durante el cual el tumor conseguirá que unas células proliferen mientras otras son diana del sistema inmune. Si el tumor pasa esta etapa, conseguirá escaparse del sistema inmune y progresar como una masa de células que será completamente resistente a los glóbulos blancos del paciente; de hecho, podríamos decir que, en este estado, el tumor ha generado escudos eficaces y se hará poco menos que invisible para la inmunidad. Así que el aspecto final de un tumor resulta de la «edición» de los clones que provoca la eliminación de los

más antigénicos y de la creación de una «pantalla de invisibilidad» por la masa de las células cancerosas frente a los glóbulos blancos del paciente. Y, por favor, no os atreváis a comparar este fenómeno tan sofisticado con la «capa de invisibilidad» de Harry Potter. Aunque si os ayuda a visualizar qué ocurre con un tumor ya formado, pues adelante.

Si el sistema inmune es eficaz detectando bacterias, ¿podríamos activar la respuesta inmune del paciente infectando los tumores? Este tipo de inmunoterapia fue propuesto por primera vez en el siglo XIX por Wilhelm Busch y Friedrich Fehleisen, dos médicos alemanes que consiguieron reducir el tamaño de varios tumores infectándolos con bacterias. Más tarde, un cirujano, William B. Coley, tuvo los primeros grandes éxitos y popularizó en Estados Unidos la inmunoterapia del cáncer utilizando bacterias. Coley es hoy considerado «el fundador de la inmunoterapia».

Coley no era un joven imberbe cuando aterrizó como un misil en el campo de la terapia del cáncer. En realidad, su primera vocación fue la abogacía, a la que acabó renunciando, algo por lo que la medicina le estará siempre agradecida. Sin embargo, esa renuncia no hizo que quisiera ser médico, sino que trabajó primero como maestro de escuela, enseñando los autores clásicos de la literatura. Es bueno saber que hay médicos a quienes les gustan los clásicos y que duermen como Alejandro Magno, con la *Ilíada* y el bisturí —el de Macedonia lo hacía con la espada (Plutarco)— bajo la almohada. Gregorio Marañón, que había estudiado con Paul Ehrlich y era amigo de Miguel de Unamuno y José Ortega y Gasset (véase el cuadro *Mis amigos*, de Ignacio Zuloaga), marcó el camino al médico intelectual, y algunos expertos incluyen a Santiago Ramón y Cajal en el grupo de escritores conocido como la generación del 27.

Volvamos a Coley. Dar clase en las escuelas despertó, por

alguna razón, su interés por la medicina y, como uno de los médicos creados por la pluma de Pío Baroja, comenzó a acompañar a un familiar médico en sus visitas a los pacientes que hacían a caballo en una fría zona rural de Connecticut.[12] Este currículum le sirvió para que le convalidaran el primer año de Medicina en la Universidad de Harvard. Cirujano brillante, Coley acabó la residencia entre los halagos de los jefes, colegas y pacientes: no solo era hábil en el quirófano, era un médico amable y compasivo, uno de esos doctores que escuchan al enfermo o enferma y que se interesan por él antes, durante y después del tratamiento con la misma ilusión, valga el cliché, con la que atendieron a su primer paciente.

Coley no soportaba ver morir a las personas que operaba. Y pronto se vio frustrado como cirujano porque el cáncer progresaba sin parar a pesar de una operación perfecta. Y en aquellos momentos el tratamiento fundamental del cáncer era casi únicamente la cirugía. El caso que le marcó más fue el de una adolescente, diez años más joven que él, novia del hijo del magnate Rockefeller, que sufría de dolor irresistible en la mano. Coley la trató con opiáceos para el dolor y, al fin, confirmado el diagnóstico de sarcoma (un cáncer de hueso) le amputó la mano. La terrible operación no sirvió de nada: el cáncer se había extendido por todo el cuerpo y la paciente falleció. Coley llegó a pensar que quizá la cirugía inicial, la que llevó al diagnóstico de cáncer, había colaborado en su propagación al sacar células del hueso, ponerlas en contacto con los vasos sanguíneos y permitirlas viajar desde el dedo meñique al pulmón y al hígado. Y ahí tenemos a un cirujano consciente de que su técnica no iba a poder curar la enfermedad, o de que incluso el médico podía empeorarla al intentar curar a la paciente.[13]

Coley pensó que era necesario encontrar otro tipo de tratamiento que complementara, si no podía sustituirla del

todo, a la cirugía. Pero ¿cuál? Decidió estudiar los expedientes de tumores que existían en el hospital. Pensaba repasar los cientos de casos que habían sido atendidos durante los últimos cinco años. No parecía existir nada, ninguna pista de que un tratamiento no quirúrgico hubiese funcionado nunca. A punto de abandonar su investigación de las historias clínicas, se topó con un caso que parecía diferente. Coley leyó el expediente de un paciente que, siete años antes, había tenido un tumor maligno que pareció desaparecer después de que desarrollara una infección. Coley releyó la historia muy despacio.

Se trataba de un alemán muy pobre que vivía en los barrios del este del Bajo Manhattan. Se llamaba Stein. Había acudido al hospital varias veces por un tumor que le había aparecido en la cara y el cuello y que había regresado cada vez más agresivo después de ser tratado con cirugía al menos en tres ocasiones. Eso no sorprendió a Coley: era la historia que esperaba, era un caso más, como muchos de los suyos o de sus colegas. En su último ingreso, el tumor estaba ulcerado y era tan grande que los cirujanos lo habían declarado inoperable. El paciente había encontrado su némesis, y su fallecimiento se produciría en cuestión de semanas. Y entonces comenzó la fiebre y la rojez alrededor del tumor. La masa tumoral estaba caliente y Stein fue diagnosticado de una infección común en los pacientes con cirugía, una erisipela causada por una bacteria llamada estreptococo. La infección apuntaló el desahucio. No había tratamiento ni para el tumor ni para la erisipela. Pero los médicos observaron con perplejidad que la fiebre subía y bajaba con los días. Cada subida de fiebre se correspondía con una disminución del tamaño del tumor. Al parecer, meses después de su ingreso, el señor Stein había salido del hospital curado del tumor y de la infección. Al leer aquello, Coley probablemente cerró la carpeta de golpe. ¿Qué había sucedido? ¿Por qué nadie se había preguntado antes qué estaba

ocurriendo? Aquel caso había ocurrido en 1885 y Cole estaba leyendo la historia clínica en 1891, siete años después del alta. No entendía por qué no se había hecho un seguimiento del paciente. ¿Qué había pasado con él? ¿Cómo es que nadie había publicado su caso en un congreso o en una revista? ¿Nadie se había dado cuenta de que allí radicaba la posibilidad de desarrollar un tratamiento totalmente nuevo para el cáncer? ¿Un tratamiento más efectivo y sin mutilaciones inútiles? Quizá faltaba algo en el historial médico: ¿había fallecido el paciente porque el tumor había vuelto? Eso era lo que cabía esperar. Las infecciones en los pacientes con cáncer tenían muy mala baba, ¿tal vez murió de una sepsis, de una infección generalizada? Pero nada de eso constaba en aquellos archivos. Y el señor Stein parecía que había desaparecido en la masa anónima de personas que pululaban por Manhattan. Supongo que Coley, en ese momento, cansado de estudiar el caso y de imaginar las posibilidades, decidió irse a casa y regresar a la búsqueda de nuevas pistas para tratar al cáncer al día siguiente, o al otro. Eso es lo que hubiéramos hecho todos: el caso estaba completamente frío, habían pasado siete años; sabe Dios dónde estaría el paciente. Y, sin embargo, cuando Coley se fue a su casa ya había tomado la decisión de intentar encontrar a Stein. Nada tenía más importancia en su meta de mejorar el tratamiento del cáncer.

La búsqueda no fue sencilla. Todo lo que tenía era un nombre, un país de origen, un barrio donde había vivido con anterioridad. Tardó semanas en dar con él, lo consiguió subiendo y bajando escaleras por los barrios olvidados de Manhattan. Su tenacidad tuvo recompensa: allí estaba Fred Stein, parado frente a él, vivo, con una barba reciente, y con pocas cicatrices. Y después de una cómica conversación debida al escueto alemán de Coley y al poco inglés de Stein, el antiguo paciente volvió a regresar al hospital donde las exploraciones

físicas, los análisis de laboratorios y otras pruebas complementarias demostraron que, en efecto, el cáncer había desaparecido y la infección también. Y aún mejor, ninguno de los dos procesos, en teoría potencialmente mortales, habían dejado mella. Cole se alegró por el paciente, y la humanidad, porque ahora regresaría al hospital y trataría de repetir las condiciones que llevaron a la curación de Stein en otros pacientes con cáncer. Pero antes de exponer a nadie a un tratamiento tan radical, decidió confirmar si el caso de Stein no era una anécdota irrepetible.

¿Algún otro médico había descrito casos similares? Coley hizo una búsqueda en la literatura científica. Se encontró con las anecdóticas teorías sobre el efecto beneficioso de la fiebre en los tumores malignos. Un médico había mencionado que una infección puede causar la regresión de un tumor. Todos casos aislados, anecdóticos, quizá casualidades, coincidencias. Un doctor alemán describía con más detalle un caso concreto que se parecía mucho al de Stein: un tumor maligno se había curado o mejorado cuando el paciente sufrió una infección igual o similar a la erisipela. El médico había infectado *intencionadamente* —y eso es lo que convenció a Coley— a un paciente con estreptococo, el microbio que produce la erisipela, reproduciendo la infección, y había conseguido la reducción del tumor. Había otros ejemplos, aunque no muchos, menos de cincuenta. Entre ellos, Coley pudo encontrar documentación seria, científica. Probaría las infecciones; la alternativa era la amputación y luego perder al paciente.

Así que una infección más o menos grave podía provocar la regresión del cáncer, al menos en algunos casos. Si se quería intentar curar a más pacientes y de modo sistemático, el médico debería infectar *intencionadamente* al paciente. Una infección para la que no había un tratamiento efectivo, una infección que podía causarle daño o incluso la muerte. Y eso

iba, como mínimo, contra el juramento de Hipócrates. Coley necesitó tiempo para reunir el valor necesario y diseñar una estrategia terapéutica. Aunque estaba convencido de que algunos pacientes se curarían, de que el riesgo merecía la pena. El recuerdo de la vitalidad de Stein muchos años después de haber superado el cáncer le motivaban. Y comenzó el ensayo clínico. Como era de esperar, la enfermedad producida por la inyección de estreptococos en la herida del tumor resultó ser muy grave en algunos pacientes, pero sus tumores menguaban de tamaño de modo objetivo. Se decidió, como hizo Louis Pasteur, a atenuar la infección y trató los cultivos de estreptococo y de serratia con calor para disminuir su virulencia. Y volvió a la carga. Pronto alguien llamó a ese tratamiento la «toxina de Coley», porque nadie pensó que actuaba como una vacuna contra el cáncer, pero en realidad sí lo era: la primera vacuna diseñada para tratar al cáncer. Dos años después, en 1893, el cirujano había probado su toxina en diez pacientes, la mayoría de los cuales evolucionaron favorablemente. Y siguiendo los experimentos en el recién entrado siglo XX, en 1916 publicó ochenta de estos casos en una revista científica.

El descubrimiento de un nuevo tratamiento para el cáncer no pasó desapercibido en la sociedad y Coley aprovechó su fama para solicitar donaciones para su trabajo, de forma que sus estudios sobre el cáncer fueron los primeros en Estados Unidos sufragados mediante filantropía. Después, el éxito, al menos parcial, de su tratamiento hizo que una compañía farmacéutica se decidiese a preparar la toxina de modo industrial para que pudiese ser utilizada por médicos que deseasen hacerlo en cualquier hospital. Esa vacuna se emplearía durante los treinta años siguientes. Al final de su vida profesional, Coley había tratado a más de mil pacientes y tenía varios seguidores.

Poco después surgieron críticas a las vacunas. Varios médicos

no consiguieron reproducir los resultados de Coley y algunas revistas científicas atacaron la toxina de modo fiero y riguroso. Así, y a pesar de que varios de sus seguidores continuaron tratando pacientes y a veces con éxito, esas vacunas, a la larga, dejaron de administrarse.

El trabajo de los pioneros en ciencia suele sufrir altibajos, pero cuando la idea es buena, suele acabar imponiéndose. Así ha ocurrido con el tratamiento de enfermos de cáncer (y ahora incluso otras dolencias) mediante la provocación de una infección controlada, ya sea por virus o bacterias. Y la inoculación de bacterias atenuadas sigue siendo hoy en día un tratamiento estándar de algunos tumores. La figura de Coley, con la nueva revolución en la inmunoterapia del cáncer, ha vuelto a ocupar un puesto prestigioso en la historia de la medicina y en particular en la historia del tratamiento del cáncer. Despertar al sistema inmune y redirigirlo contra los tumores sigue siendo una meta de la oncología moderna.

La inmunoterapia volvería con fuerza en la década de los ochenta. Y lo haría de la mano de otro médico americano: Steven Rosenberg, que se había encaramado a lo más alto de la rama quirúrgica de los poderosos Institutos de la Salud en Estados Unidos. Desde allá arriba oteaba el horizonte de las terapias del cáncer preguntándose cuál era el tratamiento que podía ofrecer mayores garantías de éxito. Decidió que era la inmunoterapia.

Este hijo de inmigrantes polacos había crecido en Nueva York. De familia judía, su vida se ha visto impactada por los horrores del Holocausto. Durante su infancia, por ejemplo, sus padres recibieron con frecuencia avisos notificándoles de la muerte de familiares por los nazis. Estos recuerdos le impulsaron a querer hacer algo bueno por los demás: era su modo de combatir el mal. Esa preocupación por hacer el bien le llevó a estudiar Medicina en la Universidad Johns Hopkins. Y

su sentimiento de que debía hacer algo para mejorar el tratamiento de los pacientes se agudizó cuando comenzó a visitar durante su residencia de cirugía enfermos de cáncer. El contacto con estos pacientes y el estudio de la enfermedad lo animaron a aprender más sobre la biología de los tumores porque, como le había ocurrido a Coley, se dio cuenta de que la curación no era posible si solo se extirpaba el tumor primario. Tras finalizar su formación, Rosenberg fue nombrado jefe de la rama de cirugía del Instituto Nacional del Cáncer en 1974 y ahí ha permanecido desde entonces.

Cuando era residente de cirugía, se encontró con dos pacientes cuyas historias clínicas le convencieron de que el sistema inmune jugaba un gran papel en el cáncer. El primer paciente se había curado de forma «milagrosa» hacía más de diez años de un cáncer gástrico que se había extendido a otros órganos. La cura había sucedido sin que mediase tratamiento alguno. La curación se debía, según sus profesores y colegas, a que probablemente se había despertado el sistema inmune. Si este caso le impresionó, ver la situación opuesta le acabó de convencer de la importancia del sistema inmune en la vigilancia y control del cáncer. Este segundo paciente había recibido un trasplante de riñón. El donante, sin que los médicos lo supieran, tenía un tumor en este órgano. El paciente que recibió el trasplante había sido tratado con fármacos para deprimir su inmunidad y evitar el rechazo del riñón. El cáncer creció en él y produjo metástasis a otros órganos. Esto indicaba que un tumor puede crecer si el sistema inmune no funciona bien. Era de por sí una observación importante, pero lo que más impresionó a Rosenberg fue que, una vez que se retiraron los medicamentos inmunosupresores y el paciente recuperó la actividad de su sistema inmune, se produjeron dos fenómenos: el rechazo del riñón y la total destrucción del cáncer, incluyendo la metástasis. Ambos casos mostraban que el

disparo de una reacción inmunitaria podía llegar a curar un cáncer. La pregunta ahora era: ¿podría hacerse algo para disparar el sistema inmune en sus pacientes para lograr resultados similares?

Sus estudios del sistema inmune llevaron a Rosenberg a interesarse por una proteína que ajusta la inflamación y que se llama IL-2. Trató con IL-2 a una paciente y el resultado fue una regresión completa de un melanoma metastásico. La mujer seguía viva más de treinta años después. Estaba claro que la IL-2 podía destruir un tumor. Así lo explicaba Rosenberg en el *Journal of Immunology*:

> En noviembre de 1984, una mujer de treinta y tres años con melanoma metastásico, que había progresado a través de múltiples tratamientos previos, recibió una infusión de IL-2. Un mes después del tratamiento, la biopsia de uno de los tumores mostró una necrosis extensa, y después de dos meses, todos los tumores se estaban reduciendo y unos meses más tarde, toda evidencia de cáncer había desaparecido. Esta paciente ha permanecido libre de enfermedad durante los últimos veintinueve años. Ella fue la primera paciente de cáncer en responder a la administración de IL-2 y, por lo tanto, la primera en demostrar que una maniobra puramente inmunológica que estimulaba los linfocitos T podía mediar la destrucción completa de cánceres invasivos en humanos. Esta paciente y los miles que después recibieron IL-2 desempeñaron un papel importante en la introducción de la inmunoterapia en la corriente principal del tratamiento del cáncer.

La administración de IL-2 tuvo efectos parecidos o provocó respuestas parciales en otros pacientes, lo que llevó a que este tratamiento fuese la primera forma de inmunoterapia aprobada para tratar el cáncer en la década de los noventa, cien años después de la toxina de Coley. La IL-2, a pesar de ser efectiva, es muy tóxica y el tratamiento tuvo que abandonarse. Pero los estudios de Rosenberg alentaron de nuevo el estudio de la

inmunoterapia del cáncer.

Rosenberg también impulsó otro tipo de tratamiento basado en la inmunoterapia. Se trata de la llamada «terapia adoptiva» (o transferencia celular adoptiva). El hecho de que existen glóbulos blancos en los tumores, y de que probablemente algunos de sus clones son activos contra el cáncer dio lugar a un nuevo tipo de tratamiento. En esta modalidad de terapia se extraen los glóbulos blancos de un tumor, se les hace crecer en el laboratorio, un procedimiento que suele durar un par de semanas. Durante estos días, el paciente puede recibir quimio o radioterapia que tendrá el efecto de eliminar células del sistema inmune que no son eficaces contra el tumor. Entonces, una vez los glóbulos blancos se han multiplicado hasta alcanzar un gran número, se transfunden al paciente mediante una inyección endovenosa. En algunos tumores, como el melanoma, esta terapia puede ser muy efectiva.

Rosenberg se centró después en modificar los glóbulos blancos, los agentes celulares de la respuesta inmune, para que se dirigieran directamente contra el cáncer. Y en el año 2006, su grupo demostró que los linfocitos modificados genéticamente con un receptor (o una «antena») que detectaba proteínas presentes en células de cáncer (lo que se ha venido a llamar células CAR-T) podían atacar un tumor. Este tipo de tratamiento puede considerarse una variante de la terapia adoptiva que hemos descrito antes, a la que se añade la tecnología de los anticuerpos monoclonales. En estos tratamientos los glóbulos blancos extraídos de un tumor o de la sangre se manipulan genéticamente, a veces mediante el uso de un retrovirus, para incorporarles la secuencia de un anticuerpo que reconocerá una proteína que está expresada en los tumores, y luego se transfunden a los pacientes por vía venosa. En los primeros estudios que tuvieron éxito, las células CAR-T se dirigían contra un antígeno llamado CD19 que está presente

tanto en los glóbulos blancos de tipo B como en las leucemias y linfomas de glóbulos B. Las células quiméricas, una vez inyectadas al paciente, destruyen tanto las células de la leucemia o el linfoma como las células B normales, pero una persona puede sobrevivir durante un tiempo sin células B, así que, ya destruido el tumor, los glóbulos B normales vuelven a repoblarse. Debido al éxito de estos ensayos clínicos, en 2017 se produjo la aprobación, primero en Estados Unidos y más tarde en el resto del mundo, de una terapia celular/genética para pacientes con ciertos tipos de linfomas y leucemias.

Este tipo de tratamiento tiene la desventaja de que puede ser muy tóxico, y pueden surgir efectos secundarios como la inflamación de órganos sanos como el cerebro. Además, aunque probablemente será solo algo temporal, es un tratamiento muy caro, con un precio similar al del trasplante de médula ósea.

En este momento, enero de 2023, el equipo de Rosenberg se centra en encontrar la cura para los tumores sólidos metastásicos, que constituyen los tipos de cáncer más comunes y causan la mayoría de las muertes por cáncer en el mundo. Parte de esas investigaciones se focalizan en identificar las mutaciones en los tumores que pueden ser utilizadas como dianas de la inmunoterapia.

La vida de Rosenberg ha corrido paralela a la de otro gigante de la inmunoterapia, Jim Allison, del que hemos hablado al principio del capítulo. Allison comentó en alguna ocasión que la inspiración de su trabajo se basa en parte en un artículo científico de un colega británico. En los años setenta, Harold Hewitt había publicado un texto en el que defendía que solo los tumores provocados mediante la inyección de células de cáncer en ratones eran detectados por el sistema inmune de los animales de laboratorio, porque los tumores que aparecían espontáneamente eran invisibles para los glóbulos blancos.

Allison decidió estudiar por qué ocurría esto. Sus investigaciones le llevaron a publicar un artículo sobre el receptor que existía en los glóbulos blancos para reconocer las proteínas anómalas de las células de cáncer. Aquel descubrimiento junto con el de otros colegas sugería que un glóbulo blanco viajaba con un receptor como la antena de una hormiga, y cuando esta antena tocaba una proteína de una célula de cáncer, el glóbulo blanco la destruía, pero si la antena tocaba una célula que no tenía la proteína anómala, entonces era respetada. La célula era como un policía que cuando ve una casa con una señal de alarma en la puerta, la destruye, pero si no hay señal, pasa de largo.

Aquella teoría tenía mucho de simplista, era demasiado sencillo. Desde Virchow, en el siglo XIX, se sabía que los glóbulos blancos llegaban a los tumores y que esto sugería que era probable que sus antenas reconocieran células con proteínas anómalas. Es decir, que los glóbulos blancos, una vez dentro de la ciudad que era el tumor, aunque las puertas tuviesen la señal, por algún motivo, no las destruían. Dicho de otro modo, los linfocitos llegaban hasta los tumores, pero no impedían que el cáncer siguiese creciendo. ¿Por qué los glóbulos blancos eran incapaces de destruir el tumor? Eso fue lo que se preguntó Allison.

Jim Allison nació en Texas en 1948, en un pueblecito típico donde los vecinos paseaban entre vacas y cactus. Su padre era uno de los médicos del pueblo y fue él, junto a sus profesores de la escuela, quien le animó a ser científico. Jim le cogió gusto a la ciencia y ya desde los trece años asistía a los cursos de verano de una universidad. Después, con sus estudios oficiales universitarios y el posdoctorado, se formó como bioquímico, pero enseguida le interesó la inmunología. Por aquel tiempo se descubrieron las células T, para las que se desconocía su importancia real o los detalles de sus funciones. Allison se unió

a los investigadores del M. D. Anderson para tratar de descubrir cómo los glóbulos blancos, y específicamente las células T, reconocían a otras células. Sus trabajos fueron fructíferos y llevaron a que se conociese mejor la estructura molecular del receptor de estas células.

Allison pensó que los glóbulos blancos podrían ser como los automóviles: para que el coche funcione y se mueva se necesita un acelerador: esa pieza era el receptor de las células T. Pero pronto se dio cuenta de que, como en los coches, no basta con pisar el acelerador; no hay que poner el pie en el freno. Si para Allison estaba claro que la antena del glóbulo blanco (llamada científicamente receptor) era parte del mecanismo del acelerador, nadie sabía si había un freno. Decidió buscarlo él. Una proteína candidata a ser el freno se llamaba CTLA-4 (Allison me dijo que para acordarse del nombre solo había que pensar en la ciudad de Los Ángeles, «City of Los Ángeles»). A la larga, el desarrollo de un anticuerpo contra esta proteína removía el freno, y así permitía la aceleración de los glóbulos blancos y la destrucción del cáncer.

Jim Allison es también un músico. Tiene una banda en el hospital, se llaman los Checkpoints, y han tenido cierta fama, y han llegado a tocar con Willie Nelson (se pueden encontrar los vídeos en YouTube). Y es una persona excelente y un paciente de cáncer que, como tal, entiende bien los sufrimientos de los enfermos.

Las ideas de Jim Allison llevaban la contraria a las líneas principales de investigación del cáncer: la primera de estas insistía en conocer la biología molecular de la enfermedad para poder diseñar tratamientos selectivos, y la segunda enfatizaba la necesidad de localizar el tumor en el órgano y establecer tratamientos específicos. Para Allison, las dos cosas no tendrían importancia. Si con su estrategia de liberar el freno de los linfocitos conseguía activarlos suficientemente, entonces no era

necesario saber qué anomalías genéticas tenían los tumores —al sistema inmune, una vez activado, le daría igual cuáles eran esas mutaciones— y tampoco importaría el órgano donde se originaba el tumor, porque los linfocitos viajan a gran velocidad por autopistas que comunican todos los órganos, así que encontrarían el tumor por sí mismos. Jim Allison parecía decir: «solo necesito saber si el paciente tiene cáncer. Es lo único que quiero saber. Dónde está el tumor y cómo llegó a formarse no tiene más importancia». Una afirmación considerada herética en algunos círculos de oncólogos clásicos.

Uno de los pacientes más famosos tratados con buen resultado con los anticuerpos diseñados por Jim Allison es el que fuera presidente de Estados Unidos Jimmy Carter. Carter es el presidente estadounidense que ha vivido más tiempo: su presidencia terminó en 1981 y hoy en día (mayo de 2023) tiene noventa y ocho años. En 2015 fue diagnosticado de un melanoma metastásico que se había extendido al cerebro. Su pronóstico era muy malo, probablemente le quedaban, según las estadísticas, pocas semanas de vida. En aquel momento recibió el tratamiento que liberaba el freno de los glóbulos blancos y su cáncer entró en remisión completa.

Y, bueno, luego, a Jim Allison le concedieron el Premio Nobel. Y ahora un tanto por ciento de pacientes con cáncer son tratados con los métodos que él ideó. No todos responden y no en todos los tumores tienen la misma eficacia que en los melanomas. Pero su trabajo abrió una nueva manera de pensar sobre el sistema inmune en particular y sobre el cáncer en general. Y volvió a demostrar, de manera muy clara y convincente, que la activación del sistema inmune puede erradicar el cáncer, aunque este se halle extendido por todo el cuerpo.

Una vez se identificaron antígenos, es decir, proteínas anómalas en las células de los tumores, los científicos

comenzaron a investigar la posibilidad de diseñar en el laboratorio anticuerpos dirigidos contra ellas, terapia que se conoce como anticuerpos monoclonales. Para construirlos, los investigadores siguen conceptos aprendidos de los anticuerpos que genera el cuerpo de modo natural para atacar a los microbios. La característica más importante de los anticuerpos es que reconocen con extrema precisión una proteína y que, por lo tanto, no tendrían efecto alguno en células normales que no expresen esa diana. Por ello, han sido considerados una especie de misiles guiados con láser contra objetivos detectados en las células de cáncer o células específicas del sistema inmune con el fin de activarlas.

El anticuerpo llamado rituximab está dirigido contra una proteína (CD20) en un tipo de glóbulos blancos (células B), cuya proliferación sin control resulta en leucemias y linfomas. Los anticuerpos detectan estas células y guían al sistema inmune a destruirlas. Y así, en la década de los ochenta, la proteína CD20 se convirtió en la primera diana de células de cáncer para un anticuerpo monoclonal y rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del cáncer.

En el momento presente existen varias modalidades de terapias con anticuerpos monoclonales para tratar diferentes tipos de cáncer. Además de las leucemias y linfomas, hay anticuerpos monoclonales contra proteínas expresadas en tumores sólidos como el cáncer de mama y el colorrectal. Uno de los anticuerpos monoclonales utilizados contra el cáncer de mama fue diseñado por un oncólogo, que presidió el M. D. Anderson desde 1996 (dos años después de mi llegada al hospital) hasta 2011, John Mendelsohn.[14] Médico y oncólogo dedicado al estudio de la biología molecular del cáncer, Mendelsohn fue el primero en desarrollar un anticuerpo que bloqueaba la actividad de un oncogén llamado EGFR y en

usarlo como tratamiento contra el cáncer de mama. Su descubrimiento y los estudios clínicos con este anticuerpo animaron a que se desarrollaran más anticuerpos contra otras dianas presentes en los tumores durante los años ochenta y posteriormente.

La quimioterapia y la radioterapia actuales pueden destruir todas las células de un cáncer de la sangre, pero el problema es que esto conllevaría la muerte de las células normales, con el resultado de hemorragias e infecciones potencialmente letales. Para evitar estos efectos se desarrolló la técnica del trasplante de médula ósea, o trasplante de células madre. Se trata del procedimiento médico durante el cual se reemplaza la médula ósea de un paciente con cáncer con células sanas. Primero se extraen células de médula ósea normales y se conservan en el laboratorio. Luego, las células del tumor son destruidas mediante quimioterapia o radioterapia. Una vez conseguido esto, se transfunden las células normales, con lo cual el paciente se verá libre del cáncer y la sangre cumplirá sus funciones normalmente. Las células para el trasplante pueden provenir de la médula ósea del propio paciente o de un donante compatible. Un trasplante de médula ósea también se denomina «trasplante de células madre». Este método puede usarse para tratar ciertos tipos de cáncer, como la leucemia, el mieloma y el linfoma, y otras enfermedades de la sangre y del sistema inmunitario que afectan a la médula ósea.

Y tenemos que hablar un poco de la viroterapia del cáncer. En mayo de 2003, un titular de *Science Daily* decía: «Virus inteligentes eliminan el cáncer cerebral en animales de laboratorio». Y el texto comenzaba así:

> HOUSTON – Un equipo de investigación dirigido por el Centro Oncológico M. D. Anderson de la Universidad de Texas ha probado una nueva terapia de «bomba viral inteligente» que puede erradicar

por completo los tumores cerebrales en ratones, dejando intacto el tejido cerebral normal.

Este artículo se hacía eco de un trabajo científico publicado por mi mujer y yo junto a nuestros colaboradores. Nosotros nunca habíamos usado las palabras «inteligente» y «bomba», pero el periodista tuvo gran éxito al usarlas y la noticia, con más o menos esos términos, podríamos decir que recorrió el mundo, lo que propició a los autores del artículo científico una fama inmerecida.

La idea de utilizar virus para tratar el cáncer tiene más de cien años de antigüedad. De alguna manera se basa en el concepto que guía la quimio y la radioterapia, es decir, un virus es capaz de eliminar cualquier célula del organismo, pero tiene especial predilección por las células de los tumores. De hecho, un tumor es un paraíso para una infección viral, e incluso en las peores circunstancias, la infección por un virus puede conseguir que un tumor avanzado entre en remisión. La última vez que esto ha sido observado, sin que mediase la intervención de ningún médico, fue durante la pandemia del coronavirus.

Durante la pandemia de la COVID-19, muchos pacientes de cáncer fueron infectados por el coronavirus. Como era de esperar, en pacientes inmunodeprimidos, la infección por este virus respiratorio tuvo un efecto muy negativo en la evolución del cáncer, a lo que se añadieron síntomas debidos al virus y un aumento de las muertes por causa de esa combinación del cáncer y el virus. Sin embargo, en un pequeño número de casos, la infección por COVID-19 tuvo un efecto inesperado. Durante la pandemia se publicaron los casos de una serie de pacientes en los que, tras la infección del virus, se produjo una espectacular mejoría del cáncer. Se trataba de pacientes con leucemias, linfomas y mielomas que, durante la infección por el

coronavirus, entraron en remisión sin necesidad de tomar ningún tratamiento contra el cáncer. Estos casos, aunque fueran excepciones, mostraron de manera clara cómo la infección por un virus puede ser suficiente, sin que se añada ningún otro tipo de tratamiento, para combatir el cáncer en algunas personas.

Los virus infectan y se multiplican mejor en los tumores que en los tejidos normales porque los tumores tienen desarmadas las respuestas inmunes que los destruirían y que son las mismas que se requieren para acabar con el virus (por ejemplo, un conjunto de proteínas llamadas genéricamente «interferón»). Además, las células de los tumores se multiplican sin cesar, un proceso que favorece la multiplicación de los virus.

Cuando se comenzó a tratar los primeros pacientes, los investigadores creían que el virus por sí solo era capaz de destruir un tumor, una célula detrás de otra, y que cuando terminaba con ellas era detenido por el sistema inmune y por las condiciones estáticas de las células en los tejidos normales. Sin embargo, los estudios clínicos han demostrado que el efecto directo de los virus contra las células del tumor era solo una parte de la historia. Además, un aspecto que ahora se considera extraordinariamente importante es que la infección de un tumor por un virus puede desencadenar la respuesta del sistema inmune, que primero se disparará solo contra el virus —eliminándolo— y que, en algunos pacientes, probablemente después, atacará al tumor. Es esta respuesta inmune, este despertar de la inmunidad del paciente, lo que destruye la mayor parte del tumor.

Muchos investigadores trabajan en este campo, pero dos de los pioneros de la viroterapia moderna son Robert (Bob) Martuza y Frank McCormick. Martuza, que fue durante muchos años el jefe del servicio de neurocirugía del Massachussets General Hospital en Harvard, es un genio humilde. Hijo de

familia de mineros, además de ser un cirujano excepcional y un enorme científico, es también escultor. Una de sus obras, que representa una cama cubierta con un edredón y que pesa varias toneladas, se encuentra en uno de los vestíbulos del hospital donde trabaja. Martuza afirmó en 1991, en la revista *Science*, que un virus modificado podía destruir los tumores malignos del cerebro. Pocos años después, McCormick publicó en 1994 que un adenovirus podía destruir tumores que tuviesen una proteína anómala. Este trabajo inspiraría tanto mi carrera científica como la de mi mujer. Frank es un investigador que tiene en su haber el descubrimiento de inhibidores para la proteína RAF, que provocan un efecto antitumoral en melanomas y el cáncer de riñón; además, es un peso pesado en la comunidad científica del mundo y un peso mucho más ligero como piloto de coches de carrera, que ha sido su hobby de los fines de semana durante muchos años.

Cuando llegamos al M. D. Anderson pensábamos investigar unos genes que previenen la formación de tumores y que se denominan, por eso mismo, genes supresores tumorales. Defectos en estos genes dan lugar a la formación y progresión del cáncer. El primer científico en pensar sobre ellos y definir la existencia del primero de estos genes fue Alfred Knudson, de quien hemos hablado ya anteriormente. Este gen, llamado Rb, era el responsable a nivel genético de un tumor que afectaba a la retina, el retinoblastoma (de ahí el nombre de Rb), y que pronto se pudo comprobar que estaba inactivado no solo en estos tumores, como había descrito Knudson, sino en la gran mayoría de los cánceres humanos. Así que mi tema de interés era el Rb.

Cuando mi mujer y yo llegamos al M. D. Anderson, conocimos a un virólogo catalán, Ramón Alemany. Este había llegado unos meses antes que nosotros para dedicarse a la terapia génica del cáncer y, entre otros proyectos, pensaba

desarrollar adenovirus modificados para que no se pudieran multiplicar y que fueran capaces de transferir a las células genes terapéuticos como los genes supresores tumorales. Ramón, un tipo que rezuma *seny* por cada uno de los poros de su piel, que tiene la paciencia de un santo y que disfruta de los deportes al aire libre —incluyendo aquellos que se realizan en la playa, como el windsurfing—, nos dio las primeras clases de terapia génica y, aún de mayor transcendencia para nuestro futuro, de los adenovirus.

Los adenovirus son virus relativamente benignos que, como los rinovirus o los coronavirus, son causa del constipado común. Eso ya lo sabíamos. Lo que no sabíamos era que, en el laboratorio, casi en la mayoría de los laboratorios del mundo, se pueden fabricar y manipular adenovirus, algo que todavía hoy no deja de sorprenderme. Con la ayuda de Ramón, mi mujer y yo decidimos construir un adenovirus que solo matase las células en las que la proteína Rb era defectuosa. Más fácil decirlo que hacerlo, pues llevó tiempo de estudio, tanto sobre los adenovirus como sobre la proteína Rb, conseguir finalmente diseñar un virus que estaría muy atenuado si la proteína Rb estaba presente —como ocurre en casi todas las células del cerebro, incluyendo las neuronas—, pero que fuese capaz de multiplicarse con una potencia similar a la de un virus silvestre en las células de cáncer en las que la proteína Rb era defectuosa, como las de los tumores. Y ese fue el nacimiento de nuestro virus, al que llamamos Delta-24. La capacidad del Delta-24 para conseguir diferenciar entre células normales y de cáncer es lo que dio origen al apelativo periodístico de virus «inteligente» y su gran capacidad para destruir los tumores en los animales de laboratorio, lo que dio lugar al término «bomba».

Tener una idea y llevarla a la práctica requiere constancia. Pero la auténtica tenacidad consiste en seguir defendiendo esa

idea durante el número de años necesario para llevar algo que nace en el laboratorio a la cabecera del paciente. Ahora, veinticinco años después del nacimiento del Delta-24, este se ha probado en muchos estudios clínicos en Estados Unidos, Canadá y Holanda. Y también en España.

El Delta-24 viajó a España de la mano de Marta Alonso, una científica extraordinaria con la que tuvimos el honor de trabajar durante varios años en el M. D. Anderson. Marta es, de las personas que conozco, una de las que tiene mayor empatía. Su gran inteligencia se complementa así con un alto coeficiente de inteligencia emocional que, unido a su pasión por lo que hace, le permite colaborar y establecer redes de colaboración amplísimas en España, Europa y Estados Unidos. Marta regresó, utilizando una beca Ramón y Cajal, a la Clínica Universitaria de Pamplona, donde se ha convertido en una de las investigadoras con mayor influencia en el área del tratamiento experimental de los tumores sólidos como gliomas y sarcomas. Allí, investigó y sigue investigando en el laboratorio sobre el efecto del Delta-24 en tumores cerebrales pediátricos. Su trabajo motivó que se iniciase un estudio clínico en niños de edad escolar que sufren un tipo de tumor localizado en el tronco cerebral (donde residen los centros de coordinación de la respiración, de la conciencia y las principales vías sensitivas y motoras) para el que desgraciadamente no existen muchas alternativas terapéuticas, pues la cirugía —debido a su localización— es imposible y no existen fármacos para tratarlos, así que el tratamiento se limita a radioterapia. Marta, que trabaja muy cerca de los padres de los niños y de diferentes fundaciones que intentan mejorar el pronóstico de estos tumores, diseñó el ensayo para tratar a los pequeños pacientes con una dosis intratumoral del virus seguida de radioterapia. Los resultados de este estudio son prometedores y fueron publicados en la mejor revista de medicina clínica, el *New*

England Journal of Medicine en 2022. Sus datos concuerdan con otro estudio clínico en tumores pediátricos, estos localizados en varias regiones del cerebro, que fueron tratados con un virus herpes modificado, lo que también demostró que la viroterapia es un tratamiento experimental prometedor para este tipo de tumores pediátricos.

La última década está siendo especialmente buena para los tratamientos del cáncer. Los pacientes tienen cada vez más opciones, y si bien es verdad que los avances en medicina de precisión, inmunoterapia y células CAR-T se han mostrado más eficaces en tumores líquidos (leucemias, linfomas y mielomas), se comienzan a ver resultados de algunas de estas terapias en tumores sólidos. Los anticuerpos contra los *puntos de control*, como el diseñado por Jim Allison, tienen efecto en algunos tumores sólidos como los melanomas o el cáncer de pulmón. Desgraciadamente, ninguno de estos tratamientos ha mostrado gran eficacia en los tumores cerebrales y, por ello, terapias innovadoras como la viroterapia podrían llegar a jugar un papel clave en el tratamiento de estos tumores en un futuro próximo.

6
EL CÁNCER EN LA LITERATURA

El silencio no te protegerá.

AUDRE LORDE

Virginia Woolf se sorprendía de que la enfermedad no tuviese un lugar más amplio y profundo en el mundo de las letras, teniendo en cuenta lo habitual que es estar enfermos: «Cuando pensamos sobre ello, nos damos cuenta de que es extraño que la enfermedad no ocupe un lugar privilegiado entre los temas principales de la literatura, al lado del amor, la guerra y los celos». ¿Por qué es así? ¿Por qué la enfermedad no es tan popular en los libros como debería serlo? Según la escritora inglesa, esto podría deberse a que: «Los escritores siempre escriben sobre las actividades de la mente; los pensamientos que llegan hasta ella, sus nobles planes, la forma en que la inteligencia ha civilizado al universo». Y concluye: «La literatura sostiene que la mente es su mayor preocupación». Y es que parecería que hablar sobre la enfermedad es algo así como rebajar esas grandes aspiraciones de la literatura. Quizá sea eso... Sin embargo, si esta se centrase más en la enfermedad, ¿no se volvería más humana, menos etérea, más cálida y cercana? Por otro lado, ¿temen los autores que si escriben sobre enfermedades perderán lectores? Sea cual sea la razón o la tendencia general del pensamiento de los literatos en este sentido, está claro que han existido obras de arte, auténticas obras maestras de la literatura, que han sido creadas

alrededor de este tema.

En *La muerte de Iván Ilich*, León Tolstói narra los últimos días de la vida de un hombre con una enfermedad misteriosa, un mal de diagnóstico difícil que acaba con la vida del paciente. Oncólogos humanistas han tratado de establecer el diagnóstico de dicho paciente. Según ellos, se trataría de un cáncer de páncreas, aunque otros tumores deben ser considerados en el diagnóstico diferencial. Ahora sabemos que Tolstói basó su historia en la vida de Iván Ilich Méchnikov, que murió de «cáncer abdominal», sin que se especificase el órgano, en 1881. Un familiar le explicó al autor de *Guerra y paz* las miserias y dolores de aquella muerte, y esa narración impactó tan profundamente en el genio ruso que partió de ella para escribir una obra maestra sobre la enfermedad y otros aspectos de la vida que pueden llegar a ser peores que esta o que la hacen aún más insufrible.

En esta novela corta, el protagonista comienza notando un cambio en el sentido del gusto, que hace que algunos alimentos le sepan mal, y una extraña opresión en el brazo izquierdo. Con el progreso de la enfermedad, se añaden otros síntomas del cáncer de páncreas, que se suman a la alteración del sentido del gusto (una sensación que está presente en su boca cuando no come y que le cambia el sabor de los alimentos cuando los ingiere) como la astenia (o debilidad general), los cambios en el estado de ánimo (predominando la irritabilidad y la depresión, que acentuaban los dolores que sufría el enfermo), la pérdida repentina de peso (que en la novela es comentada por quienes le ven y cuyos comentarios consiguen que el paciente deje de mirarse en el espejo para no apreciar estos cambios), el insomnio y la pérdida de apetito.

Iván Ilich sabe que tiene cáncer —aunque nunca se nombra la palabra— y que morirá de su enfermedad, y aun así, eso no es lo que le tortura. Repasando su vida, lamenta haber tenido

una existencia vacía. Gran parte del tiempo sus acciones se basaban en lo que era considerado correcto o lo que se le mandaba, pero sin seguir su auténtica pasión. En ese sentido, lamenta haberse casado con una mujer a la que no quería y a la que no soporta. Y, por si fuera poco, nunca prestó suficiente atención a los amigos o a los colegas en el trabajo. El resultado de todo ello es una vida infeliz y una muerte en completa soledad, incluso estando acompañado.

Hay que saber vivir para ser feliz. Tolstói nos anima a buscar cuáles son nuestros talentos y desarrollarlos, y a que nos involucremos en lo que hacemos y establezcamos lazos de amistad y profesionales verdaderos. Errar en estos factores, es verdad, no produce cáncer, pero pueden aumentar la intensidad del malestar durante una enfermedad. El ruso aconseja no llevar una vida que solo puede ser aliviada y reparada por la muerte. En este sentido, la escena final de la novela es bellísima.

Si Tolstói fue un genio, Franz Kafka no se queda corto y, para algunos, fue el escritor más genial de su tiempo. Sus obras, sobre todo sus cuentos cortos, son una maravilla. Muchos tratan historias absurdas. Es una absurdez que no se nos oculta, que es inmediatamente presentada al lector (un hombre se despierta convertido en un insecto) y que no lo aleja del argumento, sino que consigue justo lo contrario. En *La metamorfosis*, el insecto (un escarabajo según Vladimir Nabokov; véase sus *Lecciones de Literatura*) acaba teniendo más «humanidad» que la gente que lo rodea. Una obra maestra.

El último cuento al que Kafka dio el visto bueno para su publicación y que, a pesar de ello, vio la luz de modo póstumo fue *Un artista del hambre*. Cuando Kafka yacía moribundo de tuberculosis en un sanatorio austriaco en mayo de 1924, las funciones de faringe y laringe se tornaron agudamente dolorosas. No podía tragar y casi no podía hablar. Sus síntomas

eran muy parecidos a los de Puccini, pero el compositor sufrió de un cáncer de laringe. Si el italiano no puedo terminar su última ópera, Kafka sublimando su dolor, escribió *Un artista del hambre*.

En este relato de trama ilógica, el escritor de Praga exalta los síntomas más terribles de su enfermedad: la dificultad para tragar y su consecuencia, el hambre. El personaje de la ficción ansía hacer del hambre un arte. Es decir, pretende ganarse la vida exhibiendo su hambre en público, como quienes en el circo muestran su fuerza sobrehumana o su habilidad para contorsionarse. Así, a través del hambre, intenta atraer la atención del mundo y conseguir que la audiencia le pague por ello. El artista del hambre posa encerrado en una jaula, para la admiración del público. A diferencia de Kafka, quien sufría por ello, el protagonista —que en ocasiones parece un auténtico faquir— encontraba placer en ayunar por largos periodos de tiempo, y comenzó a ser alentado por los asistentes, que seguían su esfuerzo con un interés cada vez mayor. En el pico de su carrera se propuso ayunar durante cuarenta días, un número con resonancias bíblicas: ayunaría tanto como algunos dioses habían hecho con anterioridad. Durante esa cuarentena, sus seguidores aumentaron, y compraban entradas para verle y a veces se quedaban frente a él desde el amanecer al anochecer. Aquella era la actividad artística más famosa de la ciudad, y su autor se hizo adicto a la atención. Una vez alcanzada la meta soñada, sin embargo, las cosas comenzaron a ir mal. La muchedumbre perdió el interés en sus exhibiciones. Su arte había pasado de moda. El artista comprendió que no podría volver a triunfar solo, y decidió unirse a un circo que le proveyera de un tráfico de espectadores que acudirían atraídos por otros artistas. Su estrategia no salió bien: los asistentes a la función, después de dedicarle unos segundos, se retiraban para ver otras atracciones. El artista se da cuenta de que su arte se

ha acabado y se abandona a la muerte.

Enfermar y morir. Dos palabras diferentes. Y que a veces tienen el mismo significado. Kafka, en un momento determinado, le confesó a un amigo que la tuberculosis no le iba a causar la muerte, sino que la tuberculosis era la muerte misma. Susan Sontag señaló que muchos enfermos de cáncer piensan exactamente lo mismo. Aunque ahora, cada vez con más frecuencia, eso no sea cierto.

En *Brooklyn Follies*, de Paul Auster, el narrador es un paciente de cáncer de pulmón que se ha quedado solo y se refugia en el distrito neoyorquino buscando un lugar para morir. En esta novela, Auster recoge una anécdota sobre Kafka que podría ser cierta. Al parecer, este se encontró con una niña que estaba llorando desconsoladamente en un parque porque había perdido su muñeca. Al día siguiente, Kafka le llevó una carta de parte de la muñeca. En ella, el juguete explicaba que, aunque quería muchísimo a la niña, había tenido que irse, porque necesitaba tener su propio mundo, pero prometía que le escribiría una carta cada día. Y Kafka le llevó a la niña, cada día y durante tres semanas, una carta. En la última, la muñeca encontraba a su príncipe azul y se casaba. Paul Auster aprovecha esta historia para explicar qué era para Kafka la literatura y acaba su reflexión sobre el tema con estas palabras:

> [La niña ya no llora porque] Kafka le ha dado otra cosa a cambio, y al cabo de esas tres semanas, las cartas la han curado de su infelicidad. Ella tiene una historia, y cuando una persona tiene la suerte de vivir dentro de un cuento, de vivir dentro de un mundo imaginario, los dolores del mundo real desaparecen. Mientras la historia continúe, la realidad no existe.

Deseo pensar que escribir *Un artista del hambre* permitió a Kafka vivir dentro de su propio cuento, alejándose por unas

horas cada día de los sufrimientos de su enfermedad.

Con penurias diferentes de las que pasaron Tolstói y Kafka, Aleksandr Solzhenitsyn tuvo cáncer. Y otro de los libros de ficción emblemáticos que tiene como tema central el cáncer es su *Pabellón de cáncer*. Un libro impactante que ya en el primer párrafo muestra al lector lo que le espera:

> Por si lo demás fuese poco, el pabellón de cáncer tenía precisamente el número 13. Pável Nikoláyevich Rusánov nunca fue una persona supersticiosa, ni habría podido serlo, pero se sintió desfallecer cuando escribieron «Pabellón número 13» en la hoja de admisiones. Deberían haber tenido la delicadeza de designar con ese número un pabellón de ortopedia o de enfermedades intestinales.

Corre el año 1963. La trama se sitúa en el hospital general de Taskent, la capital de Kazajistán, que entonces era parte de la Unión Soviética. En el pabellón número 13 están hospitalizados pacientes de diferentes clases sociales y edades con diversos tipos de tumores. El paciente que acaba de entrar, Pável, ha sido un ciudadano inmoral que ha conseguido escalar en la sociedad estalinista mediante traiciones tanto a amigos como a enemigos. Debido a este ascenso social, Pável está acostumbrado a tener ciertos privilegios, y muestra desagrado hacia una institución sanitaria que le ofrece una cama corriente y una atención médica similar a la de los demás. Así que intenta rechazar el ingreso, pero su mujer le convence de que se quede en ese hospital, y en ese pabellón en concreto, ya que considera que es el mejor lugar para curarse. En los primeros párrafos de la novela, Pável, que no ha aceptado su enfermedad, intenta convencer a la oncóloga, Ludmila, de que no sufre cáncer. «Por supuesto que no», acabará diciéndole la doctora.

Pabellón de cáncer es una novela costumbrista que denuncia

el comportamiento inmoral del Gobierno durante aquella despiadada dictadura. Tampoco queda bien parado el sistema médico, que sufre de los mismos defectos que aquejan los demás estamentos durante la dictadura.

La novela tiene aspectos autobiográficos. Durante su exilio forzado en Kazajistán, a mediados de la década de 1950, Solzhenitsyn fue hospitalizado para el tratamiento de un cáncer que en teoría era terminal. Mientras el escritor estaba internado en un campo de concentración para disidentes en Taskent —mientras estuvo encarcelado, y aunque tenía prohibido escribir, compuso versos mentalmente y los memorizó; tres años después, cuando fue exiliado de por vida al pueblo de KokTerek en el sur de Kazajistán, seguía escribiendo desde la clandestinidad, utilizando tan solo su imaginación y su memoria, sin llegar a utilizar lápiz ni papel—, en diciembre de 1953, los médicos le descubrieron un bulto en la ingle que resultó ser un tumor maligno del testículo, y le dieron semanas de vida. Para su tratamiento, Solzhenitsyn ingresó en una clínica especializada en cáncer, donde le aplicaron radioterapia y le curaron el cáncer.

En la novela, el personaje principal, Oleg, como el autor, ha sido recientemente puesto en libertad de un campo de concentración donde hacía trabajos forzados. También como el escritor, Oleg ingresa en la clínica de cáncer desahuciado, y allí descubre también que en el pabellón de cáncer conviven la medicina y la crítica social, porque el hospital es en realidad una representación de la sociedad soviética bajo el régimen de Stalin.

Solzhenitsyn tiene una idea muy crítica de los médicos en general y de los oncólogos en particular. Según la novela, en los años sesenta los oncólogos se dedicaban más que nada a intentar animar a los pacientes. Para estos no hay tratamiento eficaz y, por lo tanto, no se trata de aplicar los últimos avances

de la ciencia, sino de mantenerlos con la moral alta. Y para ello todo vale: desde las mentiras piadosas, quizá necesarias en situaciones extremas, a la negación continua de la realidad sobre la salud del paciente, pasando por el uso de eufemismos —aspectos denunciados por Susan Sontag—. La perífrasis y el paternalismo forman parte del comportamiento diario de los médicos, que aparecen como seres superiores solo por el hecho de no estar enfermos. El cáncer, de esa manera, crea clases sociales o situaciones de poder por sí mismo. Necesitados a su vez de motivos para mantener el entusiasmo y seguir trabajando, los doctores se centran en los enfermos que mejoran e ignoran completamente a los que empeoran y a los que consideran terminales. Según Solzhenitsyn, los enfermos incurables y terminales son forzados a aceptar el alta para que sus fallecimientos no afecten el récord de éxitos del hospital. Cuantas menos muertes sucedan en el interior del pabellón, mejor para la clase médica.

En *Pabellón de cáncer* se establece una analogía entre ser un paciente con cáncer y un prisionero de los campos de concentración. En estas dos instituciones, el hospital y el gulag, la persona pierde todo su estatus y su trayectoria profesional carece totalmente de importancia. Nadie tendrá en cuenta tampoco su previa afiliación al Partido, la dignidad que lleva consigo un cargo o los éxitos sociales y las características profesionales, que antes del ingreso merecían el respeto de cuantos rodeaban al individuo. Además, se altera la línea de los acontecimientos vitales: el futuro deja de ser algo cierto, un lugar en el tiempo al que se puede llegar si uno se comporta de tal o cual modo. El futuro para pacientes y prisioneros no existe. Aunque esto no quiere decir que no haya sorpresas y que, cuando ocurre una curación o una puesta en libertad inesperadas, el futuro no cambie completamente.

En la cárcel los presos se ven separados de forma forzosa de

familiares, amigos y conocidos: el aislamiento es parte del castigo, algo añadido a la pérdida de libertad. El mismo aislamiento, pero menos forzoso, amenaza a los pacientes de cáncer. En aquellos tiempos en los que la enfermedad era poco entendida, Solzhenitsyn señala que los enfermos son marginados incluso por su familia más directa, abandonados en hospitales donde no se les visita, apartados de las vidas de los demás, que continuarán como si nada sucediese. En ese aislamiento, naturalmente, la enfermedad se agrava: el enfermo pasa demasiadas horas a solas con sus síntomas, sus bultos, sus hematomas, su fatiga y sus dolores. Esa situación de soledad genera ansiedad y depresión, y estos sentimientos multiplican el dolor y el miedo a la agonía y a la muerte. Debido a esas condiciones psicológicas extremas que llevan a la desesperación, muchos pacientes aceptan la idea equivocada de que no se puede hacer nada, de que el cáncer está ahora al mando, de que es dueño de su cuerpo y puede hacer con él cuanto se le antoje, sin que el enfermo pueda evitarlo. Esos pacientes «ceden» su fuerza de voluntad al tumor y se resignan a ser espectadores forzosos del devenir de su tragedia. Algunos, finalmente, igualan cáncer a muerte y dan por hecho que, aunque siguen respirando, están muertos en vida. Y tenemos que insistir en que, como le ocurrió a Solzhenitsyn, que se curó de su cáncer, la esperanza y los ánimos de los pacientes deben estar siempre altos, porque la verdad es que cada vez hay más tratamientos para muchos tipos de tumores.

En la novela, incluso los médicos toman la actitud equivocada: cuando la oncóloga jefa, Ludmila, tiene cáncer, se engaña a sí misma y no permite que nadie le informe sobre las características de su enfermedad, las posibles estrategias terapéuticas o el pronóstico real de su dolencia. Una actitud, hoy en día, extraordinariamente peligrosa. Como Audre Lorde, feminista y activista estadounidense, que murió de cáncer de

mama, explicó en sus diarios: «tu silencio no te protege».

En *Pabellón de cáncer*, hay un capítulo titulado «La raíz de Issyk-Kul», donde el protagonista, que padece un cáncer avanzado, se toma como medicación un líquido oscuro. Su médico descubre un vial de esa turbia bebida en su mesita de noche y le pide explicaciones. El paciente le cuenta que se trata de un extracto de una raíz utilizada por los curanderos naturales en Rusia para curar el cáncer. Según él, enfermos de todo el país acudían a este sanador. En la vida real, Solzhenitsyn confeccionó esta receta. Las instrucciones de la pócima consisten en incubar ocho gramos de raíz de Issyk-Kul en una botella de un litro de vodka de ochenta de grados durante dos semanas. Si se ha preparado bien, el resultado ha de ser un líquido de color marrón oscuro. La prescripción es: una gota al día y aumentar una gota más diariamente hasta llegar a la dosis máxima de seis gotas diarias; entonces se baja una gota cada día hasta llegar a dejar de tomar el brebaje; se descansan diez días y se repite el ciclo. En el libro, el protagonista, al que habían desahuciado, insiste en que el mérito de su curación está en esta pócima y no en la radioterapia. Pero la radioterapia, en la vida real, es muy efectiva en algunos casos de cáncer de testículo.

La novela fue prohibida en la Unión Soviética, pero se publicó en otros países europeos. A pesar de que Solzhenitsyn negó que el libro tratase de otros temas más allá del cáncer, resulta difícil abstraerse del contexto político en el que fue escrito y a la biografía del autor, o ignorar, mientras lo leemos, otras obras del mismo escritor como *Archipiélago Gulag*, una clara denuncia de los horrores del régimen estalinista que le llevaría a ganar el Premio Nobel de Literatura. Para mí, como para muchos, el hospital de cáncer es una metáfora de los campos de concentración, de la sociedad comunista o incluso de la sociedad rusa bajo el mandato de Stalin.

Otro autor que trató el tema del cáncer desde otro punto muy distinto del de Solzhenitsyn fue Thomas Mann. El escritor alemán se basó en un aspecto poco conocido de los tumores en *La engañada*, su última novela corta. Mann, que había tratado el tema de la enfermedad en *La montaña mágica* y en *Los Buddenbrook*, describe en esta obra la ironía que a veces rodea al cáncer. Una mujer posmenopáusica nota sorprendida signos de rejuvenecimiento: renace la libido, la menstruación y la capacidad para enamorarse. Estos cambios físicos y emocionales se deben, desafortunadamente, a que la mujer tiene un cáncer en un ovario y el tumor segrega hormonas, incluyendo estrógenos, que son las responsables de esa «reparación». Este es un caso ficticio que está calcado de enfermedades que ocurren en la vida real. Thomas Mann plantea la historia de esta mujer como una broma pesada de la naturaleza, y la nueva y efímera juventud precede la muerte de la paciente.

Más recientemente Jodi Picoult ha tratado un aspecto nuevo del cáncer en una novela titulada *La decisión más difícil*, la primera de las novelas de la escritora que se han adaptado al cine. En esta historia una pareja con un hijo adolescente delincuente y una hija que tiene leucemia aguda conciben un tercer hijo para que actúe como donante de médula ósea para su hermana. La exitosa escritora, casada y madre de tres adolescentes, ha inventado un nuevo género de la literatura de ficción que algunos describen como «niños en peligro». El estilo es el de los superventas que llenan los quioscos de los aeropuertos, se leen rápido, y te agarran el corazón y la garganta. En *La decisión más difícil* se suceden numerosos ingresos hospitalarios, que a veces incluyen cirugías, de las dos niñas, la enferma y la concebida para curarla. La niña donante poco a poco va comprendiendo que la situación constituye un abuso total, porque los procedimientos a los que se tiene que

someter son tan duros y frecuentes que le privan de tener su propia vida. El conflicto ético inicial termina convirtiéndose en un problema legal, cuando la niña donante inicia procedimientos legales para denunciar a su madre y reclamar que tiene derecho a vivir una vida independiente. El libro acaba en tragedia y la madre es considerada culpable a varios niveles. El argumento es una exageración, pero qué duda cabe que estas situaciones se han dado y se siguen dando. En un artículo del periódico inglés *The Guardian* publicado en el año 2000, se informaba de un caso que iba aún más lejos porque incluía la manipulación genética del hermano donante:

> Los médicos han utilizado el cribado genético para seleccionar a un bebé probeta con las células exactas para que actúe como donante de su hermana mayor, gravemente enferma. El caso, el primero de este tipo que sale a la luz, abrirá sin duda un intenso debate sobre la ética de diseñar bebés con rasgos genéticos específicos. El procedimiento, basado en una forma selectiva de fecundación *in vitro*, podría salvar la vida de la niña de seis años, que padece un raro trastorno hereditario llamado «anemia de Falconi», que detiene la producción de células en la médula ósea. Pero ha suscitado el temor de que la técnica se extienda para permitir a los padres «diseñar» niños con diversos rasgos genéticos.

Aún más recientemente se ha publicado la obra maestra titulada *Desmorir*, escrita por Anne Boyer, una poeta y ensayista que no se anda por las ramas. Desde las primeras frases avisa al lector de que va a leer un libro duro. Una mezcla magistral de biografía y de denuncia escrita por una paciente con cáncer. No habrá tiempo para sensiblerías ni medias verdades y, por ello, para sentar el tono de lo que vendrá, en el prólogo menciona una serie de mujeres escritoras que tienen, como ella, cáncer de mama.

La primera mujer no es real, es un personaje de ficción de la

novela *El valle de las muñecas*. Esta novela de Jacqueline Susann cuenta la historia de tres mujeres en busca de fama, dinero y poder. Una de ellas, Jennifer North, que sabe que no tiene talento como actriz y que solo es contratada por su físico, se compromete con un senador mayor. Ella piensa que él la quiere por algo más que por su cuerpo, y está deseando casarse y tener un hijo. Pero una prueba rutinaria revela que tiene cáncer de mama y que necesitará una mastectomía. Después de que su prometido le diga que no quiere tener hijos, y de que haga un comentario que sugiere que solo le interesa su cuerpo, Jennifer escapa del hospital y se suicida. A menudo no se da importancia al problema estético que representa la mastectomía. Un problema que puede alcanzar dimensiones trágicas. Estoy convencido de que la medicina del cáncer debe avanzar lo suficiente para evitar las cirugías deformantes y las amputaciones. La autora de *Desmorir*, por ejemplo, no sé si tratando de quitarle importancia al problema estético, se queja de que, si le quedaban unos cuantos años en los que iba a ser una mujer «no totalmente fea», la mastectomía y los efectos de la quimioterapia terminarían con esa esperanza. No es que piense que esa afirmación es demasiado ligera, pero para muchas mujeres, la mastectomía representa una grave ofensa, un insulto mayor, una terrible solución para un problema terrible. El suicidio de la protagonista de la novela tiene paralelismos en la vida real.

La segunda mujer que padece cáncer de mama en el libro de Picoult es la feminista Charlotte Perkins Gilman, autora de libros notables como *El papel pintado amarillo*. Tres años después del diagnóstico, en 1935, se suicidó (sufría depresión desde hacía muchos años). Gilman preveía toda una vida de miseria debida al cáncer y así lo hizo constar en la nota de suicidio: «Cuando toda utilidad ha terminado, cuando una tiene asegurada una muerte inevitable e inminente, es el más simple

de los derechos humanos elegir una muerte rápida y fácil en lugar de una muerte lenta y horrible». Y declaró, abogando por la eutanasia, que ella prefería el cloroformo al cáncer.

Otra paciente y escritora es la novelista Fanny Burney, precursora de Jane Austen, a quien, en 1810, el cirujano de Napoleón le extirpó los pechos. Para poder llevar a cabo la cirugía, «anestesió» a la paciente con un poco de vino, y luego procedió a la intervención. Durante la operación el cirujano preguntó a sus ayudantes quién sujetaría el pecho de la paciente, a lo que ella contestó que lo haría ella misma. No se le permitió, sin embargo, este acto de coraje. Durante la intervención, como podréis comprender, la paciente gritó sin parar durante las casi cuatro horas que duró. Ese grito inacabable permanecería en su cerebro durante toda su vida. La operación tuvo éxito en extirpar el cáncer y Burney vivió treinta años más.

La siguiente paciente elegida por Boyer es la novelista Kathy Acker, que falleció tan solo dieciocho meses después del diagnóstico del cáncer. Acker tuvo una vida interesante y fue un miembro destacado de la *avant-garde* neoyorquina. Poeta punk y muy creativa, solía jugar al ajedrez con el escritor Salman Rushdie, autor de *Los versos satánicos*. Cuando tenía cuarenta y ocho años, le hicieron una biopsia de un pequeño bulto que había descubierto en su pecho izquierdo. Venía sometiéndose a ese desagradable procedimiento de forma periódica desde 1978, cuando se notó su primer bulto. Los resultados siempre habían informado: «benigno». Pero esta vez era maligno, y eso lo cambió todo. Dijo de sus impresiones inmediatamente después del diagnóstico: «A diferencia de la mayoría de las historias médicas, todo el horror de esta ocurre al principio». Le aterrorizaba el cáncer, pero tenía mucho más miedo a los efectos tóxicos de la quimioterapia.

Su mejor novela es *Aborto en la escuela*, que resume sus

transgresiones y provocaciones sociales, literarias y culturales, y narra la relación amorosa de una joven con su padre en el Nueva York de los setenta. Según un artículo del *New Yorker*, Acker fue «trabajadora sexual, empleada temporal en una oficina, profesora universitaria y una de las escritoras más famosas de la escena londinense. Más tarde se convirtió en un icono feminista, una musculosa motorista a la que le gustaba que la fotografiaran en topless para presumir de sus tatuajes».

Cuando le hicieron el diagnóstico, los médicos le propusieron una tumorectomía seguida de radioterapia. Era un tratamiento conservador, pero ella exigió una doble mastectomía. Si los ganglios eran positivos para cáncer, tendría, además, que recibir quimioterapia. De eso no quería hablar. Un amigo le recomendó una dieta antioxidante diseñada para eliminar toxinas; otro amigo, un acupuntor, le dijo que esa técnica no servía para el cáncer (¿sirve para algo?); sin desanimarse, fue consultando a curanderos, charlatanes, tarotistas y astrólogos. Cuando descubrieron que el cáncer se había extendido a algunos de sus ganglios linfáticos, los médicos la instaron a empezar la quimioterapia, pero ella se negó y acudió a una consultora espiritual y de nuevo a sanadores. Falleció en 1997, un año después del diagnóstico.

Como Sontag, como Steve Jobs, Acker pensaba que si estudiaba el cáncer podría vencerlo, pero salirse de la medicina convencional probablemente aceleró la progresión de la enfermedad.

Otra escritora a la que Anne Boyer se refiere en *Desmorir* es Audre Lorde, feminista y poeta, cuyo diagnóstico de cáncer le llegó meses después de un primer susto tras encontrarse un bulto en el pecho que resultó ser benigno. La escritora volcó la experiencia con su cáncer de mama en un libro clásico dentro del género de las biografías de pacientes de cáncer que se titula *Los diarios del cáncer*, un libro escrito como un manifiesto de

rebeldía y cuyo mensaje no ha envejecido ni se ha desvanecido con el paso del tiempo. Cuando Lorde había cumplido los cuarenta años, le dijeron que tenía cáncer de mama, y se sometió a una mastectomía radical. La recuperación física y psicológica exigió replantearse valores esenciales de la vida, una decisión para resistir el embate del cáncer, del tratamiento y de la visión que la sociedad tiene (o tenía) de las pacientes operadas con mastectomía. Lorde tuvo, literalmente, que aprender a amar su cuerpo, un cuerpo nuevo. Para conseguirlo, intentó visualizarse como una luchadora, una luchadora social que ahora veía en su enfermedad y el tratamiento para combatirla una razón para afianzar su feminismo y la protección de sus derechos como mujer negra. Se enfrentó a lo que ella consideraba que era «la arrogante ceguera de las cómodas mujeres blancas». Lorde también se posicionó en contra de los tratamientos holísticos y alternativos y lo que llamó la «espiritualidad superficial». A través de su prosa, poemas y una serie de anotaciones en su diario, que comenzó seis meses después de la operación, la escritora explicó la rabia, el dolor y el miedo que le produjo la enfermedad y su tratamiento. Podemos leer su angustia en esos días que van desde la biopsia y el diagnóstico a la mastectomía. Esta es una modificación del físico de una mujer y tiene connotaciones sociales. Según el pensamiento de mucha gente —con el que no estamos de acuerdo: se puede ser mujer después de la operación—, un pecho es más que una glándula, es un elemento necesario para ser una mujer. Y basándose en esa creencia, le proponen que disimule el efecto de la cirugía, que llene el hueco del sujetador con algodones. Ella se niega. Las prótesis y demás arreglos le parecían «una mentira» y ella había decidido encontrar la fuerza suficiente para vivir la verdad y difundirla. Lorde era una feminista y esta ideología guiaba sus acciones. Las mujeres a las que se les ha aplicado

una mastectomía experimentan una segunda victimización, algo que les hace sentirse incompletas, menos de lo que eran antes. Y según Lorde, ninguna feminista debe permitir que la sociedad la considere inferior por haber sufrido una cirugía, ni que la obligue a esconderse de sí misma, de lo que le está ocurriendo. Porque la operación en nada merma quién es ella. Esta meta convierte *Los diarios del cáncer* en una aceptación sin bagajes de la enfermedad y la muerte, una afirmación directa y en voz alta que desafía el poder obliterante y destructivo del dolor y que busca promover el respeto de las enfermas por el propio cuerpo.

Otra paciente que Boyer nombra es Eve Kosofsky Sedgwick, una activista *queer* que sufrió, además, la imposición de género que encontró en los hospitales. Fue diagnosticada de cáncer de mama cuando tenía cuarenta y un años, en 1991, y se sometió a una mastectomía radical seguida de radioterapia y quimioterapia, y fallecería de las complicaciones del cáncer en el año 2009.

Los diarios del cáncer impresionó solemnemente a Anne Boyer y la animó a escribir *Desmorir*, que ganó el Premio Pulitzer en 2020. Boyer es una poeta que escribe como los ángeles y *Desmorir* es un libro de acero y miel. Como en el caso de *Los diarios del cáncer*, *Desmorir* también surge a raíz del diagnóstico de uno de los peores tipos de cáncer de mama (el llamado «triple negativo»). Las experiencias vitales de la autora se transforman en reflexiones intuitivas a veces, y profundas siempre, sobre lo que significa estar enfermo en nuestra sociedad, en el tiempo presente. Un libro escrito en primera persona como un desafío a *La enfermedad y sus metáforas* de Susan Sontag, quien según Boyer nunca puso la palabra «yo» y la palabra «cáncer» en la misma línea: en *Desmorir* el asunto es personal. Y la sociedad tiene parte de la culpa.

En el momento de su diagnóstico, Boyer cuidaba de una hija

y daba clases. La primera sorpresa fue comprender que no bastaba con parar un poco el ritmo de su vida, ni con tomar unas pastillas o unas sesiones de radioterapia y regresar a la rutina y al trabajo diario. Aquel cáncer, le comunicaron, podría matarla. Y la quimioterapia, el tratamiento que le proponían, según le explicaron, le haría desear estar muerta, pero quizá conseguiría salvarle la vida.

Los fármacos eran auténticos venenos y algunos tenían nombres extraños como «el demonio rojo» (adriamicina), y otros eran nada más y nada menos que variedades de los gases utilizados en la Primera Guerra Mundial, como el gas mostaza (ciclofosfamida).[15] Vómitos, neuropatías, caída del pelo iban a ser solo parte del comienzo; hemorragias nasales, moratones y uñas levantándose de sus lechos, serían parte del paso siguiente.

Boyer escudriñó internet buscando tratamientos, métodos de adivinar o predecir el pronóstico, y también para saber cómo lo llevaban otras pacientes. Y así llegó a los vídeos grabados por enfermas de cáncer de mama. Esos vídeos le impactaron más que los libros. Le causaron más emoción que *Los diarios del cáncer* y que *La enfermedad como metáfora*, porque en ellos vio a mujeres como ella sufriendo las consecuencias del cáncer y los efectos terribles del tratamiento. Y algunas contaban cómo se sentían, cómo evolucionaban, y aparecían moribundas. Incluso uno de estos vídeos mostraba a una mujer momentos antes de fallecer. Navegando por la red, Boyer encuentra consejos banales y otros terribles:

> Sigo las demás instrucciones que encuentro en internet: decírselo a mi madre, decírselo a mi hija adolescente, limpiar a fondo la cocina, negociar con mi jefe, encontrar a alguien que cuide del gato, ir a la tienda de segunda mano para encontrar ropa que se adapte a la quimioterapia, quejarme por teléfono a mis amigos de que siendo una

> madre soltera y trabajadora no tengo a nadie que cuide de mí. Se decide, sin ninguna ceremonia, que los médicos acabarán por quitarme los pechos y tirarlos a la incineradora, así que empiezo a fingir que nunca los he tenido.

En un artículo publicado en el *New Yorker*, titulado «Lo que nos quita el cáncer», la poeta explica que en ocasiones sufre de un lagrimeo constante, a veces relacionado con la quimioterapia, a veces con la tristeza, y otras con ninguna de las dos cosas:

> Un medicamento de la quimioterapia tenía como efecto secundario un llanto interminable: lágrimas que goteaban sin ningún significado o intención de mis ojos, sin importar lo que sintiera o dónde estuviera. Durante meses, la tristeza de mi cuerpo hizo caso omiso de mi mente, que intentaba convencerme de que estaba bien. Lloraba a cada minuto, estuviera triste o no; mi yo era un monumento, móvil y avergonzado, de lágrimas.

Leo este párrafo en voz alta a mi mujer. Y Cande me pregunta si además estoy contando historias positivas, casos donde el tratamiento ha tenido éxito. Porque eso es también la realidad del cáncer. Y aquí, en estas líneas, no me queda más remedio que detenerme y pensar por qué estoy escribiendo esto. He hecho una reflexión sobre ello en la introducción del libro, pero ahora vuelvo a planteármelo: ¿qué pretendo con esto? ¿Quiero estampar en la cara (en los ojos) de los lectores que me leen la dureza del tratamiento del cáncer? ¿Cuál es mi excusa para recopilar estos párrafos y enfatizar en ellos? Por un lado, pienso, se acabó la vieja (y mala, y poco productiva, e hipócrita) costumbre de no hablar del cáncer. De eso se han dado cuenta las mujeres. ¡Y de qué manera! No solo Susan Sontag, ni Audre Lorde («tu silencio no te protegerá»), porque no son testimonios aislados, no son excepciones; la lista de

confesiones es larga. Demasiado larga. Especialmente para alguien como yo que ha dedicado parte de su vida a intentar mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer. Porque existe casi un género literario compuesto por las memorias y biografías de pacientes que han sufrido cáncer y, con mucha más frecuencia que la de otros tumores, de mujeres que han sufrido cáncer de mama. Y esto es así, al menos en parte, por algo que explica Boyer en su artículo en el *New Yorker*, pero que también recoge en su libro:

> Cuando se me ha caído el pelo, cuando no puedo saborear mi comida, una vez que me he desmayado mientras compraba un cuchillo para el pan en Ikea, cuando todos los examantes me han visitado para hacer un último intento de llevarme a la cama, cuando las generosas humillaciones de la caridad me han asegurado meses de productos orgánicos, me he convertido en una paciente. Se acabaron las viejas costumbres. Cualquier horizonte está hecho de medicina. Cualquier marcador de identidad específica más allá de «los enfermos» y «los sanos» procede de otra época.

Una realidad brutal es aquella que solo se define por el hecho de estar sano o estar enfermo. Un universo bidimensional en el que únicamente se puede existir en una de esas dos dimensiones. Se está o sano o enfermo. Lo demás cuenta muy poco. Entender esa visión de Boyer me sobrecoge sobremanera. Y, envuelto en emociones, vuelvo a reflexionar sobre lo que escribo y por qué lo escribo.

Darme cuenta, o preguntarme (que a veces es lo mismo), por qué escribo este libro tira abajo mi vanidad de (temporalmente) persona sana. Pronto me olvido de mi egoísmo, tan humano como irrelevante, que me empuja a escribir algo memorable: ¿qué pensarán de mí, alguien dedicado durante tantos años a estudiar el cáncer, si escribo un libro mediocre? Y también se viene abajo, desarmada por la

lectura de *Desmorir*, mi vanidad, también humana y entendible de escritor, que pretende escribir un libro popular, un *best seller*, un número uno en la lista de Amazon. Nada de eso me importa en este momento en el que vuelo otra vez desde Houston a Washington para evaluar becas del Gobierno norteamericano, donde se proponen nuevas estrategias para tratar pacientes con cáncer, tumores cerebrales y cáncer de mama. Nada de eso importa, porque el relato de *Desmorir*, como el avión, me hace considerar el mundo a vista de pájaro, desde las nubes, sobre las nubes, de un día frío de invierno.

Y escribo olvidándome de mí, dejando mi ego en el tintero, para ser simplemente el eco y el altavoz de las dudas, las miserias, las tragedias, las amputaciones, la valentía, la honradez, las supersticiones, los horrores y las alegrías de los pacientes con cáncer, y sobre todo de las mujeres con cáncer de mama. Y es aquí, en este momento, a miles de kilómetros de altura, a mucha distancia de los deseos vulgares de mi mente y de mi carne, cuando decido dedicar este libro a las mujeres con cáncer de mama. Porque sus vidas dan sentido a la mía, y no solo en el aspecto profesional. Porque su mortalidad me hace mortal. Y porque parte de sentirse realmente vivo es temer a la muerte.

Un amigo, Fernando Bustos, periodista de un periódico de Avilés, tuitea con frecuencia para recordarnos qué santo se celebra cada día. Hoy le escribo y le pregunto si alguna vez ha tuiteado el día de santa Águeda. Fernando me dice que no lo recuerda, pero que igual sí. Yo no sabía quién era santa Águeda hasta hace unos días. No soy especialmente religioso y me es fácil ver la superstición que se esconde detrás de todos los santos y patrones. No me veo en las filas de las beatas ni de los hiperreligiosos, como médico y científico desconfío de Lourdes y de Fátima. Y de un dios que tolera el dolor.

Fernando me habla de santa Águeda y menciona que es la

patrona de las pacientes con cáncer de mama, de las víctimas de tortura y de los terremotos. Tres asuntos, cáncer, tortura y terremotos, que pocos pondrían en el mismo cajón. Y sin embargo existe una lógica que los une. Unas coincidencias y supersticiones terribles. Santa Águeda, en su imagen más icónica, es representada con sus pechos cortados y colocados en una bandeja. Es, podríamos decir, la patrona de la mastectomía. Sin embargo, la mastectomía a la que fue sometida no fue debida al cáncer, sino a la tortura. La amputación de genitales, incluidas las mamas, pero no solo ellas, sigue en boga en ciertas culturas. Esa es la primera relación lógica entre mastectomía y tortura, pero ¿y los terremotos? Se dice que cuando se cortaban los pechos para torturar a una mujer, el agravio y la ofensa eran tan grandes que podían desencadenar un terremoto. Y así se cierra el círculo. Un círculo que fuera de los ambientes religiosos tiene también sentido, porque las mastectomías radicales (a veces bilaterales) son una especie de necesaria y curativa «tortura» médica —sé que estoy exagerando: estoy indignado contra lo atrasada que está nuestra medicina en estos casos— y porque las pacientes que las sufren experimentan los sentimientos de agitación y devastación producidos por auténticos terremotos emocionales.

Cuando Boyer se entera de que le quitarán el pecho izquierdo, renuncia a volver a sentirse bella. Mi amigo Fernando me informa de que el día de santa Águeda es el 5 de febrero —por esas casualidades de la vida, yo le estoy escribiendo el día 2 de ese mes—, y me manda una estampita de la santa. La postal, a pesar de tener un aspecto falsamente infantil e ingenuo, me impresiona.

El cáncer, con o sin la mastectomía, cambia la forma en que se ve a sí mismo un paciente. Boyer no es ninguna excepción. El efecto de la enfermedad es tan intenso que la persona queda

en segundo plano, reemplazada por la propia enfermedad o por el conjunto de persona y enfermedad. Ella lo explica así:

> Tenemos vaginas venenosas y semen venenoso. Nuestra orina es tan tóxica que cuando vamos al lavabo hay cartelitos que instruyen a los pacientes para que tiren de la cadena dos veces. No parecemos personas: parecemos gente con cáncer. Nos parecemos más a la enfermedad que a nosotras mismas.

Cuando habla del proceso médico que sigue al diagnóstico, de cómo la burocracia intenta diseccionar el cuerpo, Boyer cita a John Donne, el poeta barroco inglés. No es la primera vez ni será la última que, en su libro, la autora lo nombre.[16] Aquí lo hace para explicar cómo la burocracia médica, y de hecho la práctica médica, inspeccionan al paciente, lo examinan meticulosamente como si estuviese en una sala de autopsias:

> Me han visto, me han oído, me han encadenado en estos grilletes, y han recibido las pruebas; he abierto mi anatomía, me he diseccionado a mí mismo y ahora ellos van a dedicarse a leerme.

Eso es parte de la medicina. La parte fría. Se hace por un buen motivo; y sí, a veces, se hace con esa frialdad. Quizá no quede más remedio. O quizá sí.

La burocracia es una cosa y luego está el modo en el que la sociedad, y su cultura, tratan de envolver el mundo de los pacientes de cáncer. Para Boyer, la sociedad proyecta el absurdo modelo capitalista de ambición, lucha y triunfo personal sobre el cáncer. Y no se distancia mucho de Susan Sontag cuando afirma que la civilización considera a la mujer con cáncer como una víctima inocente que ha de rebelarse contra su destino y que, como en las películas cursis y sensibleras, lucha desde el principio, sufre durante el recorrido, pelea con todas sus fuerzas y, finalmente, cuando parece que

todo está perdido, llega el desenlace feliz porque sobrevive. Una versión paralela de la historia donde alguien logra abandonar el gueto, trabaja duro, se lo juega todo, sale de la pobreza y sube en la escala social hasta hacerse millonario.

En esta narrativa las fallecidas no cuentan. Pero Boyer no cae en esa trampa y nos recuerda constantemente a las que perdieron, incluyendo personajes ficticios y reales que se suicidan para evitar la mastectomía o que mueren víctimas de una enfermedad quizá no diagnosticada a tiempo o quizá no bien tratada, así como a las mujeres que fueron diagnosticadas a tiempo y recibieron el tratamiento adecuado, pero que fallecieron. Y quiere hacerlo así porque, según ella, cuando uno se centra en hablar (o en escribir) de uno mismo, solo habla de la muerte. Mientras que cuando uno se centra en hablar (o en escribir) de la muerte, se hace referencia a todos los demás. Y cuando escribimos sobre las muertes de las pacientes con cáncer, no debemos evitar decir que tal vez la sociedad industrial está detrás de la etiología del cáncer de mama, de que la medicina puede ser misógina y es racista, y de que el sufrimiento varía en intensidad y tratamiento dependiendo de la clase social y del estatus. Boyer insiste: de todo eso se habla muy poco.

La parte más biográfica del relato se centra en la cronología de eventos, lugares y sensaciones que siguen al diagnóstico, incluyendo la sala de los hospitales dedicadas a la administración de la quimioterapia (lugares fríos), la cama donde se acuesta sola añorando cariño y necesitando mucha ayuda, la tristeza que la invade (hemos hablado antes de las lágrimas), los pensamientos de que posiblemente no ha vivido como le hubiera gustado o de que ya no podrá escribir los libros que desearía escribir (un libro «donde cupiese todo», por ejemplo), la ayuda de las amistades, las opiniones de su hija (a quien le comunica que no ha heredado sus defectos genéticos, a

lo que esta contesta que las dos han compartido los mismos espacios físicos y han estado expuestas a los mismos carcinógenos al vivir juntas, así que ella tiene los mismo factores de riesgo) y el miedo y la observación de la posible llegada de la muerte, como ha visto en el caso de otras mujeres. Y menciona que ha visto la película *La muerte en directo*, protagonizada por Romy Schneider, en la que, en un mundo futuro en el que la muerte ha dejado de ser una cosa frecuente, una mujer que se encuentra en un estadio terminal de su enfermedad es observada y filmada constantemente y sus últimos días se convierten en un *reality show*. Y también comenta el vídeo que ha visto en YouTube de una enferma de cáncer que cuenta sus experiencias, incluyendo el día antes de su muerte, al lado de su pareja, respirando oxígeno.

La escritora y poeta, que reconoce las sensaciones como motor de su obra, es decir, de su *raison d'être*, no quiere apartar su mente de la sensación más remarcable que tienen los pacientes de cáncer, todos los pacientes de cáncer, me atrevería a decir, en algún momento de la cronología de su enfermedad. No quiere anestesiar su mente con pretextos, quiere mirar a lo que venga, a lo que le espera, de frente. Sus amistades intentan disuadirla de ese empeño, pero Boyer les responde de modo contundente:

> Estar enfermo crea demasiado espacio para el pensamiento, y el pensamiento excesivo deja espacio para pensar en la muerte. Pero yo siempre he estado hambrienta de experiencia, no del cese de la misma y, si la experiencia del pensamiento era la única experiencia que mi cuerpo podía darme más allá de la del dolor, entonces abrirme al pensamiento salvaje y mortal tiene que estar permitido. Advertí a mis amigos en una serie de instrucciones enviadas por correo electrónico: «No intentéis que deje de pensar en la muerte».

¡No intentéis que deje de pensar en la muerte! Lo leo y me

suena como un latigazo en el oído: ¡No intentéis que deje de pensar en la muerte!

Boyer no ignora que existe una ideología detrás de la medicina: la ideología capitalista. De hecho, no solo no la ignora, sino que la denuncia. Sus conclusiones son más aplicables a la sociedad estadounidense que a la de otros países, pero aun así tiene un valor universal. Boyer denuncia que una mujer soltera tiene el doble de posibilidades de morir de cáncer que una mujer casada. Y ella es madre soltera. Estas posibilidades de supervivencia disminuyen aún más si la mujer es pobre. Y ella, que es profesora (había escrito poemarios y libros de ensayo, pero no se habían vendido mucho), se considera lejos de las clases privilegiadas. Las estadísticas son aún peores para madres solteras, pobres y negras. De hecho, según Boyer, para su cáncer no hay tratamientos eficaces, y es curioso porque ese es el tipo de cáncer más común en las mujeres negras. Si fuera un cáncer de mujeres blancas y ricas ya habría tratamiento, parece decir. Pero yo, que estoy de acuerdo con las demás estadísticas, me niego a aceptar esta última porque soy consciente del gran esfuerzo de investigación que se está haciendo en estos tumores para encontrar nuevos tratamientos. A veces las cosas son difíciles, y los problemas no tienen nada que ver con el racismo (imperante y prevalente en la sociedad). No importa si se le fue la mano con la última afirmación, porque tiene razón en todo lo demás. Y como médico, y como investigador, asumo que esa es la realidad de la medicina en una civilización gobernada por la ideología neoliberal donde, para que haya ganadores, han de existir, forzosamente, perdedores. Es la ley del tao.

Y todavía hay más acusaciones al capitalismo y el ansia de riqueza. El cáncer, nos explica Boyer, para seguir asombrándonos, ha sido convertido en un negocio. Su crítica más dura, y la menos esperada, se dirige hacia el lazo rosa. Ese

símbolo de alerta sobre el cáncer de mama, según ella denuncia, ha sido utilizado por numerosos negocios para otros fines. No solo negocios, hay fundaciones que han utilizado el símbolo para recoger dinero destinado a otros fines. Es una denuncia fuerte, sólida y atroz, del mal uso que los negocios hacen de ese símbolo. Desde empresas de cosméticos hasta compañías de comida rápida, se ha utilizado el color rosa para parecer simpáticas entre la ciudadanía y así aumentar el volumen de sus ventas.

Una mentira más en un mundo en el que, según la autora, hay personas que mienten en cualquier ámbito: mienten los médicos que han llegado a tratar a personas que no tenían cáncer como si lo tuvieran, y mienten también cuando exageran los resultados de los diagnósticos y operan y tratan a mujeres con cáncer de mama y a hombres con cáncer de próstata de un modo agresivo cuando no es necesario hacerlo. (Cuidado que esto tiene mucha miga: tratar a una persona sana es más rentable que curar a una enferma). Mienten los científicos que se inventan datos para propulsar sus carreras; mienten los pacientes que fingen tener enfermedades para que se recauden fondos para ellos, para conseguir que el seguro médico les dé una invalidez permanente o para hacerse famosos; mienten las compañías farmacéuticas que venden productos carcinógenos; mienten los políticos, que permiten que la industria siga adelante envenenando el agua y el aire con carcinógenos, y mienten las fundaciones para luchar contra el cáncer que derivan los fondos destinados a los pacientes hacia otros fines.

No creo que nadie quede indemne después de leer *Desmorir*. Es un libro ardiente que deja marca más allá de la piel. Leerlo es adquirir nuevas perspectivas sobre el problema del cáncer. Perspectivas más complejas, mejor informadas, más ricas en detalles, multidimensionales. Pero eso, a pesar de su enorme

importancia, no es lo más relevante. La mano de la escritora te coge por la garganta. En algunas páginas aflojará la fuerza para que respires, y en otras te apretará tanto que sentirás ahogarte por el dolor (personal, físico, social, político) que sienten las pacientes con cáncer de mama. A veces, en medio del ahogo, intentará hacerte reír o sonreír para al momento agarrarte de nuevo. Un libro estrictamente necesario y que debería dejar de serlo lo antes posible, aunque para ello hemos de dar la vuelta a la tortilla en cuyo lado hoy en día se mezclan la enfermedad, el estatus social, el color de la piel, la ideología neoliberal, los beneficios ilegales, la ética de los enfermos, el canto a las mujeres con cáncer que se han atrevido a contarlo (hayan fallecido, se hayan suicidado, hayan sufrido las consecuencias de la cirugía y de los tratamientos o hayan, a pesar de todo ello, sobrevivido), y las ganas de vivir (o de desmorir) a pesar de todo, contra todo.

Según una reseña publicada en el *New York Times* sobre *El emperador de todos los males*, que también ganó el Premio Pulitzer, los pacientes de cáncer se acercan al médico con una historia que contar, un viaje desde el reino de los enfermos (ese reino que, tal y como nos cuenta Susan Sontag, todos visitaremos algún día). La medicina está llena de personas que cuentan sus historias, sus vivencias, muchas de ellas impresionantes, y en ocasiones estos relatos biográficos, como ocurre en *El emperador de todos los males* (y, queridos lectores, también en este libro) los cuentan médicos. Son médicos a quienes las vidas de los pacientes les han transformado para siempre. Para esos profesionales de la salud, según el *New York Times*, intentar hilvanar esas historias para confeccionar la biografía del cáncer se parece al oficio de un sacerdote que intenta escribir la biografía de Satanás.

El autor del libro es el oncólogo Siddhartha Mukherjee, que comienza remontándose a los orígenes históricos del cáncer,

más de mil años antes de Cristo, cuando se describió la enfermedad por primera vez —que sepamos— en los papiros de Egipto de los que ya hemos hablado. Como si se tratase del caso de Anne Boyer, en ese texto antiguo se describen tumores de mama. Un tumor que para el médico que escribe, probablemente desesperado, «no hay tratamiento». Según Mukherjee, las pacientes que sufrieron cáncer de pecho en aquella época, tendrían las mismas posibilidades de sobrevivir que muchas mujeres de hoy en día. Una aseveración demasiado fuerte, casi exagerada, pero que, sin embargo, por desgracia, en algunos casos, es cierta. Aún hoy en día carecemos de tratamientos efectivos para muchas mujeres con cáncer de mama metastásico, y no podemos curarlas del todo. En estos dos milenios la medicina ha progresado mucho, pero para algunos pacientes con el tipo de cáncer que menciono o con tumores cerebrales malignos, a los que dedico mis estudios, la medicina moderna, agresiva hasta la brutalidad, solo ha conseguido aumentar la supervivencia en pocos meses.

Este fracaso ha tenido que ver con la lentitud del progreso científico. Ha costado siglos conocer la naturaleza del cáncer a nivel celular y molecular, y sus auténticas causas. Y ese progreso científico solo aceleró su ritmo a partir de la década de los setenta, cuando el Gobierno estadounidense, al que se unieron poco a poco muchos otros de países con economías potentes, decidió dedicar dinero del presupuesto anual a lo que se denominó la «guerra contra el cáncer».

Por entonces, se sabía qué eran las células y se conocía la estructura del ADN, pero se ignoraba cómo las células normales se transformaban en malignas. Es decir, cuando comenzó la «guerra contra el cáncer» no existía todavía la ciencia que pudiese prevenir o tratar los tumores. Tampoco se había entendido aún que el cáncer era simplemente parte de nosotros, que los tejidos neoplásicos, como los normales, nos

pertenecían y que las mutaciones del ADN se presentaban en todas las personas sanas desde el nacimiento. Esta «guerra» iniciada por el presidente Nixon consiguió los primeros logros cuando la quimioterapia se unió a la cirugía, que hasta entonces había sido el tratamiento más frecuente. Pero la quimioterapia como arma tenía también muchos efectos colaterales, y el tratamiento era tan agresivo que las ventanas de los pabellones de cáncer, como las de los pabellones de psiquiatría, tenían rejas en las ventanas para evitar que los pacientes se arrojaran por ellas...

La propuesta de Nixon chocaba con la realidad del sistema neoliberal donde los beneficios de las empresas mueven el progreso y, por lo tanto, han de ser respetadas y protegidas, cuando no patrocinadas. En esa época la población de todo el mundo se vio seducida por las campañas que promovían el tabaquismo, una droga que genera adicción y que convierte a los adolescentes que la prueban en clientes vitalicios. También llegó a la sociedad la nueva versión de la Revolución industrial, el consumo de los combustibles fósiles, entre ellos el petróleo, signo de prosperidad, pero que, junto al tabaco, incrementa sustancialmente el riesgo de cáncer entre la población.

Estas fuerzas son tan poderosas o más que el Gobierno; de hecho, llegan a controlarlo, y ganan a cada instante políticos influyentes para sus terribles causas. Según refiere el autor de *El emperador de todos los males*, en la década y media posterior a que Nixon declarara la guerra al cáncer, las muertes por cáncer de pulmón entre las mujeres aumentaron un 400 por ciento. Mukherjee se retuerce cuando explica las campañas de los mercaderes de la duda, que protegían a la industria del tabaco frente a una realidad que la ciencia empezaba a evidenciar: el tabaco no es un artículo de moda en la boca de un *cowboy*, el tabaco es una condena de muerte envuelta en humo.

El autor explica cómo la ciencia ha ido progresando al aumentar los conocimientos sobre el cáncer. Y nombra a algunos de sus héroes, comenzando por Sidney Farber (Mukherjee se especializó en oncología en el hospital que lleva el nombre de este gran oncólogo en Boston), que había construido un nuevo e imponente hospital, la clínica Jimmy, a quien se unió la filántropa médica, Mary Lasker, que había manifestado públicamente que se oponía, como quien se opone al pecado, a los infartos y al cáncer. Lasker y Farber querían crear un proyecto Manhattan para el cáncer. El proyecto Manhattan había convencido al Gobierno de que era necesario un esfuerzo nacional, a nivel de presupuesto y personal, para la creación de las primeras bombas atómicas, y la filántropa pretendía iniciar una campaña para conseguir un esfuerzo similar contra el cáncer. Y fue este equipo de mecenas y oncólogos quienes consiguieron suficiente *quorum* en el Congreso para que Nixon declarase la guerra al cáncer. La ley que propuso incluía mil quinientos millones de dólares a fondos de investigación durante los tres años siguientes para el estudio de la enfermedad. Dicha ley tuvo un impacto no solo en Estados Unidos, sino en todo el mundo. Si había dinero suficiente, se pensó, el cáncer se curaría en pocos años.[17]

Las biografías, los libros de memorias y las obras de ficción complementan la literatura científica. En ellas se profundiza más en los contextos sociales, culturales, familiares y étnicos de los pacientes reales o ficticios. Estos libros llegan a una población que no lee los artículos especializados y ayudan a transformar la opinión que tenemos sobre las enfermedades. Esta labor transformativa anima e impulsa el apoyo popular y de las instituciones a los pacientes con cáncer.

7
SI BUSCAS MILAGROS

> La Iglesia ya no sostiene que el conocimiento sea en sí pecaminoso.
>
> BERTRAND RUSSELL

Empédocles, filósofo presocrático, hacía milagros. Dialogaba con dioses y demonios, resucitaba a los muertos, tenía el don de la profecía y controlaba la lluvia y los vientos. Bertrand Russell, en su *Historia de la filosofía occidental*, comenta que, como prueba final de su divinidad, Empédocles se arrojó a un volcán para demostrar que era resistente al fuego y, según las malas lenguas, murió asado.

¿Existen los milagros? ¡Por supuesto que no! ¿Son solo superstición? La vida es un laberinto cuyos pasillos están aireados por el azar y, la mayoría de las veces, las luces alternan con sombras. La enorme cantidad y variedad de factores que, a través de su interconexión, influyen en la evolución de nuestras rutinas llenan la vida de misterio. No es de extrañar, dada la complejidad de interacciones, la incertidumbre de nuestros caminos que constantemente se bifurcan, y el papel conjunto de la ambición y el azar, que surja de vez en cuando lo inexplicable; imposible, pero real. Y si hablamos de enfermedades, nos toca el gordo de la lotería sin haber jugado. Decir suerte o destino, es decir: milagros. En estas situaciones excepcionales recordamos la frase de Sherlock Holmes: «Una vez descartado lo imposible, lo que queda, por

improbable que parezca, debe ser la verdad».

Y, a veces, esa situación inesperada parece ser un milagro. Parecido a lo que ocurre en los relatos del entrañable padre Brown, de G. K. Chesterton, donde el crimen al principio parece haber sido perpetrado por un ser sobrenatural, pero que al final descubrimos que no es así. La trama comienza con sugerencias de que el más allá interfiere en los asuntos del más acá; Chesterton convence al lector de que se trata de la intervención del cielo o del infierno. Pero entonces el curilla sabio resuelve el caso sin tener que recurrir a la acción de Dios o del diablo. Como el sacerdote de Chesterton, pocos médicos se aventurarían a la ligera a hablar de milagros en medicina y quizá menos científicos lo harían: en ciencia no se puede a usar a Dios como una causa, como una explicación. Los milagros quedan para los niños, para las personas ingenuas y para las religiones.

A pesar de todo ello, me atrevería a decir que la mayoría de nosotros, expertos y no expertos en cáncer, hemos oído comentar de un modo más o menos oficial que algunos pacientes de cáncer incurable o intratable mejoraron o se han curado contradiciendo los pronósticos de los máximos expertos sin que mediase acción médica alguna. Situaciones contadas pero que cogieron por sorpresa a los médicos y a sus pacientes. Y así, si lo improbable debe ser verdad, ¿podría lo improbable ser un milagro, querido Watson?

La Iglesia tiene patrones para todas las circunstancias de la vida, y el santo patrón de los enfermos de cáncer es san Peregrino (1265-1345). Peregrino fue un sacerdote que sufrió de cáncer en la pierna derecha, una úlcera que fue progresando durante años sin viso de curación. El cáncer se volvió tan doloroso que el religioso acabó accediendo a que un cirujano le

amputase la pierna. El futuro santo pasó rezando la noche antes del día de la cirugía, hasta caer rendido por el sueño. En ese sueño profundo vio como el Salvador se le acercaba y tocándole la pierna, se la curaba. La visión de Cristo visitándole e interesándose personalmente por su cáncer le ocasionó, como es de suponer, un profundo shock, una emoción tan grande que le desveló. El paciente, que recordaba la imagen del sueño ya despierto, se levantó de la cama y salió a la calle en busca de la luz de la luna y allí, bajo los pálidos rayos que iluminaron su pierna, se quitó despacio las vendas que le habían colocado los médicos cuando habían revisado la herida por última vez y comprobó, para su gran sorpresa, que el cáncer había desaparecido. ¡Era imposible! Y Peregrino no hubiese encontrado explicación alguna para ello si no fuese por el dulce recuerdo del omnipotente y compasivo Jesús. A la mañana siguiente los médicos confirmaron la curación espontánea. No hizo falta cirugía porque su pierna estaba sana. Al conocerse la noticia, sus vecinos se maravillaron y quisieron saber qué oraciones había usado, que tenían tanto poder curativo, y él se las reveló. Y así, cuando ellos enfermaban recurrían a las mismas plegarias y algunos, cuenta la leyenda, tuvieron éxitos parecidos. Cabe recordar, para ser fieles al relato, que las curaciones tenían más garantía de éxito si Peregrino complementaba las oraciones de los fieles susurrándoles al oído: «Jesús».

Peregrino, prototipo de santo, soportó la burocracia eclesiástica —no solo las cosas de palacio van despacio— y fue canonizado trescientos años después de su muerte. Pero el retraso no causó mella en su merecida fama —al menos eso piensan sus fieles— y hoy goza de una popularidad meritoria como patrono de los enfermos de cáncer o de cualquier mal incurable. Miles de cristianos le recuerdan el 1 de mayo, aunque las manifestaciones y reivindicaciones de ese día, más

urgentes y prosaicas, busquen otro tipo de milagros y pocas sean las que están dedicadas a él.

La cura de Peregrino fue tan milagrosa como oportunísima: a punto estuvo de perder la pierna. Para una enfermedad como el cáncer, parece que aún se necesitan los milagros. Aunque me temo que, a medida que el cáncer sea cada vez menos incurable, los cristianos deberán pensar en retirar la salvaguarda de un santo para estos menesteres. La santidad, el oficio y la perdurabilidad de Peregrino como patrón de los enfermos de cáncer están siendo seriamente amenazados por el progreso de la medicina.

Con fe en san Peregrino o sin ella, desechar los casos de curas milagrosas como productos de la superstición o del error médico parece el camino más sencillo. Es la actitud más racional. Nuestra sociedad anda con prisas y, a pesar de que el teatro de la religión sigue dominando el mundo, la gente se ha vuelto muy materialista: no hay tiempo para cuentos de hadas. Ignorar conscientemente esos extraños casos, apartar sus historias porque no cuadren con la lógica más elemental, y tildar de bobadas el resultado inesperado y beneficioso que sufren algunos de estos pacientes con cáncer podrían ser decisiones lógicas, pero no científicas. La curiosidad por lo que sucede y el descubrimiento de la verdad es parte integral de la buena ciencia, que nunca rechaza lo que no entiende. Sobre todo, si existen procedimientos para estudiar algunos de estos casos y llegar, si es posible, a conocer la verdad.

La Iglesia católica tiene claro que los milagros existen. Los santos hacen milagros y los milagros hacen a los santos. Y hay muchos santos, así que debemos asumir que hay muchos milagros. Desde el punto de vista religioso, claro... Es interesante comprobar que la mayoría de los milagros citados en las canonizaciones entre 1588 y 1999 son curaciones. Curaciones y milagros están unidos en el rezo católico, como en

la oración de san Antonio que me recitaba mi padre durante la niñez:

> *Si buscas milagros, mira:*
> *muerte y error desterrados,*
> *miseria y demonio huidos,*
> *leprosos y enfermos sanos*.

Leprosos y enfermos (de cáncer) sanos. Las curaciones milagrosas aprobadas por el Vaticano están bien documentadas, y además de testigos no profesionales, cuentan con detallados informes médicos. Meticulosas observaciones del malestar desde un punto de vista fisiológico y patológico, evidencias concretas de enfermedad y salud antes y después del milagro: cáncer incurable confirmado y cáncer curado sin que se pueda dar una explicación médica convincente. Debe de haber casos de errores diagnósticos, algún médico habrá equivocado el diagnóstico, algún tratamiento que tuvo efecto no aparece en el informe. Olvidémonos de ellos, centremos nuestra atención en aquellos en los que el diagnóstico fue tan serio como puede serlo con nuestra actual tecnología y la curación se produjo de modo cierto. Hablemos de los casos en los que el cáncer desapareció por causas no explicables bajo el prisma de la ciencia.

En uno de los casos, que se encuentra entre los mejor estudiados, se vio involucrada una hematóloga. Esta tuvo acceso total a los archivos secretos del Vaticano, que contienen historias íntimas de enfermedad, oración y curación sobre mil cuatrocientos milagros en seis continentes y a lo largo de cuatro siglos. Esta hematóloga es Jacalyn Duffin, autora de *Medical Miracles: Doctors, Saints, and Healing in the Modern World*. Cuando un médico decide escribir un libro así, sobre un tema tan controvertido en el ámbito científico, lo primero que

debe hacer es justificar las razones para hacerlo, y la doctora Duffin, al comienzo de su libro, lo explica:

> Hace más de veinte años, debido a mi especialidad de hematóloga, fui invitada a examinar una serie de biopsias de médula ósea de modo ciego, es decir, sin que se me explicase la razón por la que debía hacer esos exámenes y sin tener ningún detalle clínico. Las catorce muestras pertenecían a una paciente y se habían obtenido durante un periodo de dieciocho meses. Utilizando el microscopio para examinar laminillas de sangre y médula ósea, comprobé que se trataba de un caso de una leucemia aguda severa que a lo largo del tiempo había sufrido una remisión, una recaída y otra remisión. Asumí que la paciente debía de haber fallecido y que la revisión de su caso se debía a un asunto legal. Solo mucho después supe, y me causó una gran sorpresa, que la paciente estaba (y aún está) viva. La enferma había sido tratada con quimioterapia agresiva en un hospital universitario, pero atribuía su curación a la intercesión de una mujer de Montreal, Marie-Marguerite d´Youville, que había fallecido hacía doscientos años. Este caso fue la pieza clave en la «causa» para la canonización de Youville como la primera santa nacida en Canadá.

Las laminillas, supo después la doctora Duffin, habían sido enviadas por el Vaticano. Y sí, se trataba de una paciente de una leucemia mieloblástica aguda incurable (o mejor dicho, resistente al tratamiento). La paciente, que según Duffin debería haber tenido pocas posibilidades de sobrevivir, permaneció libre del cáncer durante más de treinta años. Duffin no es sospechosa de tener una inclinación a apoyar la Iglesia católica: se declara atea y está casada con un hombre que profesa la religión judía.

El estudio cronológico de los milagros (cómo se etiquetan y cómo se toma la decisión final sobre el hecho sobrenatural) ha ido cambiando con el tiempo: con el paso de los años, de los siglos, el número de médicos entre los testigos ha aumentado, y han surgido nuevas tecnologías y sofisticados métodos de

diagnósticos. Los factores constantes son: el drama, las entrevistas con testigos y el suspense.

Aquí, volvamos a insistir, nos referimos a casos de curación confirmados, con diagnósticos claros y muchas evidencias de la existencia del tumor de su incurabilidad y de su cura. Se trata de pacientes con un TAC indiscutible, con una biopsia repetida e interpretada por varios patólogos, incluso con cirugías previas, y hablamos del milagro de la curación inapelable del tumor. Y son tumores minúsculos, que fueron observados por casualidad, y que al poco de hacerse el diagnóstico dejaron de crecer o se estabilizaron sin llegar a malignizar nunca. Hablamos de pacientes que sufren un tumor diagnosticado que, en ocasiones, se ha extendido desde el órgano de origen a otros órganos y con mal pronóstico. Pacientes a los que algunos médicos desahuciaron o poco menos. Tumores verdaderos que ya se encontraban más allá de las posibilidades de cualquier tratamiento efectivo y que, de pronto, inesperadamente, desaparecen sin tratamiento. ¿Caprichos de la naturaleza? ¿Excepciones a las leyes de la biología? ¿Milagros?

Al comienzo del caso, como en los relatos del padre Brown, la única explicación es el milagro. Y como en la mayoría de los textos de Chesterton, al final, cuando conozcamos los detalles, descubriremos que probablemente no hubo intervención supernatural ni divina. Al menos en algunos casos. O eso podríamos pensar.

No es fácil que un hecho sea catalogado de milagroso. Han de cumplirse ciertos criterios, pero, de todos ellos, dos son los más importantes: ha de demostrarse que el efecto es sobrenatural o que la ciencia no tiene explicación para ello. Según la segunda definición, hay curaciones de cáncer que podrían catalogarse como milagros, pues la ciencia aún no ha dado una explicación completa a muchos fenómenos. Lo que no quiere decir que no existan unas cuantas buenas hipótesis y que

esa denominación no deba ser cambiada cuando en el futuro se encuentre la causa real de la curación.

Los médicos aceptamos, nos vemos obligados a admitir, que estos casos, para los que no hay explicación clara e indiscutible, existen, son reales. Tan reales como cualquier otro caso que responda o no al tratamiento. Claro está que la frecuencia de las curas «milagrosas» es muy baja y que, aunque se sabe que estos casos llevan ocurriendo durante cientos o miles de años, los «milagros» bien documentados no pasan de unos centenares. Que tengan una frecuencia excepcional no implica que no sean excepcionalmente importantes. Descubrir el mecanismo o mecanismos detrás de la curación espontánea podría ser la base para el desarrollo de nuevas terapias, que en principio deberían ser muy efectivas contra tumores malignos de alto grado, incluso metastásicos. Es por ello que estos casos siguen apareciendo de cuando en cuando en la literatura médica más estricta.

Hay varias maneras de acercarse a estos hechos. Existe la visión espiritual y religiosa que defiende los milagros y su naturaleza divina. Según esta, serían curaciones mediadas por poderes sobrenaturales, por ejemplo, un dios, una virgen, un santo o cualquier entidad parecida en países con una religión diferente a la cristiana. A todos nos han contado historias de pacientes con una enfermedad incurable que van a Fátima o a Lourdes y vuelven curados. Esa es la tesis de la Iglesia: los santos tienen el poder de curar. Sin querer insinuar que haya cercanía entre esa y esta otra teoría, otros proponen una explicación exclusivamente psicológica. El famoso, extraño y casi circense poder de la mente sobre el cuerpo.

Muchos escépticos dudan de la existencia de los milagros. Los ateos los niegan. Pero volvamos al ámbito de la oncología: en el mundo del cáncer, sin embargo, algunos pacientes se curan como si fuera por milagro. Entiendo la resistencia a esta

conclusión. Los hospitales son el último lugar donde no debería dejarse nada a la elucubración mística y las curas espontáneas. Es normal que cuando no hay una explicación científica se acepten valorar otras, aunque resulten extraordinarias (en un momento dado estaba claro que los dioses creaban los relámpagos y las plagas, pero hoy ya nadie defendería esas teorías con la seriedad con la que se hizo antaño). La medicina avanza constantemente y, como resultado, cada vez queda menos espacio para que una curación pueda cumplir con los criterios que exige la Iglesia para un milagro.

Cualquier hipótesis que elaboramos sobre el mecanismo de estas curaciones ha de poder ser sometida a la lógica e investigada en el laboratorio. Y los milagros no pueden ser tratados en laboratorios de ciencia, así que el milagro nunca será una hipótesis válida, al menos para la mayoría de los científicos. Aceptar el milagro es reconocer también la validez del rezo como prescripción espiritual para la cura del cáncer. Recordemos a san Peregrino. Y eso tampoco es admisible, al menos si por rezar entendemos rezar y nada más. Estudios recientes han demostrado que orar para curarse o para que se curen otros no sirve. O mejor, digámoslo de modo más suave, quizá más respetuosamente también, solo rezar no suele servir de nada.

Para los ateos, orar es una tontería. El atrevido resultado de una ignorancia profunda. No existe Dios, ergo rezar no sirve de nada. Conan el Bárbaro no parecía pensar que rezar le funcionase. Y cuando se le pregunta qué clase de dios es el suyo, contesta frustrado que es «uno que no escucha». Los doctores de la Iglesia tienen, por supuesto, una idea sobre rezar y sus efectos muy diferente a la de los ateos. Pero son muchos quienes consideran que rezar por sí solo no es suficiente, al menos no siempre lo es. Lo han manifestado incluso ciertos teólogos cristianos. De ahí viene el refrán de «a Dios rogando y

con el mazo dando».[18] Y lo peor de todo viene si, debido a la desesperación o cualquier otro motivo, rezar a Dios se convierte en la disculpa perfecta para no hacer nada más. Un paciente con esta actitud, si se negara a recibir tratamiento, podría llegar a ser un desastre total. Un estudio clínico a doble ciego realizado en la clínica Mayo en Rochester, Minnesota, en el año 2001 demostró que rezar o no rezar no cambiaba el curso de los posoperatorios en los más de setecientos pacientes incluidos en el estudio.

Otra investigación liderada por la Universidad de Duke, y publicada en 2005, que incluyó más de setecientos pacientes con enfermedades cardiacas que fueron seguidos durante tres años, también demostró que rezar no mejoraba el curso de la enfermedad. Un estudio más, publicado al año siguiente en el *American Heart Journal* por Herbert Benson y colegas, comprobó que rezar no tuvo ningún efecto en la recuperación sin complicaciones de varios pacientes operados del corazón. Es más, cuando el paciente sabía que estaban rezando por él, existía una mayor incidencia de complicaciones.

Numerosos metanálisis realizados durante varios años en diversos estudios publicados no han podido demostrar ningún efecto llamativamente positivo de las oraciones, y la mayoría manifestaron que rezar por los pacientes no tiene efecto o tiene un efecto muy pequeño en el curso de la enfermedad. En conclusión, no existen pruebas científicas de que ninguna práctica religiosa, por sí sola, sirva para curar el cáncer. Es probable, por lo tanto, que las curas milagrosas no se deban solamente a los rezos del paciente o de sus familiares y amistades.

La explicación psicológica también es controvertida. Si bien existen vínculos entre el cáncer y el estrés, y entre el cáncer y el sistema nervioso central que podrían regular la actividad normal del sistema inmune, no hay pruebas de que ciertas

personalidades o hábitos psicológicos promuevan el desarrollo del cáncer. Tampoco existe evidencia de que enfermedades como la ansiedad estén detrás. Así que modificando la actitud psicológica o tratando la ansiedad o la depresión no se consigue la remisión del cáncer. Eso no quiere decir que la terapia psicológica de la persona enferma no tenga un lugar privilegiado en el tratamiento de los aspectos psicológicos del cáncer, y que pueden jugar un gran papel en la manera que tienen los pacientes de ver y afrontar su enfermedad, ayudando a controlar aspectos muy concretos de la misma como el dolor, el insomnio o la fatiga, o para mejorar la memoria y la concentración (algo para lo que también puede servir la meditación y otras técnicas de relajación como el yoga o el *mindfulness*). Pero la terapia psicológica no tiene efectos antitumorales. No existe ninguna evidencia científica contrastable que sugiera que una técnica psicológica, ya sea en la tradición occidental o en la oriental, pertenezca a la psicología académica o a la alternativa, sirva para que el enfermo consiga la regresión efectiva de su tumor.

Así que descartados los enfoques metafísicos, religiosos o psicológicos, hemos de encontrar otros, por así decirlo, más mundanos y biológicos pero no menos interesantes. Por el momento el estudio de los casos bien documentados podría arrojar alguna luz en los posibles mecanismos que se esconden detrás de esas sorprendentes y beneficiosas evoluciones de algunos tumores. Una de las mejores preguntas al respecto podría ser: ¿existen en estos informes datos inesperados que nos pudiesen acercar a resolver el misterio y, por ende, mejorar el tratamiento del cáncer?

Los casos «milagrosos» son excepcionalmente raros, pero pueden contarse. Para algunos expertos solo uno de cada cien mil pacientes que sufren de un tumor se cura por sí mismo, sin intervención terapéutica, sin el arte de la medicina:

espontáneamente. Y ¿cómo son esos casos de curación espontánea? En un reportaje de la BBC (marzo de 2015) se comentaba uno de ellos:

> Un hospital del Reino Unido informó recientemente del caso de una mujer que había tenido problemas de fertilidad durante mucho tiempo. Entonces descubrió que tenía un tumor entre el recto y el útero, pero antes de que los médicos pudieran operarla, finalmente se quedó embarazada. El embarazo fue bien, nació un bebé sano y los médicos descubrieron que el cáncer había desaparecido misteriosamente durante el embarazo. Nueve años después, la paciente no ha sufrido ninguna recaída del cáncer.

La regresión espontánea del cáncer se define como la reducción o desaparición de la enfermedad primaria o metastásica sin intervención terapéutica. Estas curaciones «milagrosas» no suceden en un solo tipo de cáncer, y no son casos de tumores benignos, sino malignos, y muchas veces muy malignos, como tumores de riñón, melanomas, coriocarcinomas, leucemias y linfomas.

Los pacientes no padecen de tumores en fases iniciales, aún titubeantes en su progreso, sino que pueden estar en cualquier estadio incluso con metástasis. Así que sabemos, desde hace mucho tiempo, que los peores casos que nos podamos imaginar de algunos tumores, tanto en niños como en adultos, tienen su pequeño número de curaciones inexplicables.

Da que pensar que algunos de los tumores más frecuentes, como los de mama, pulmón o colon, casi no aparecen en la literatura científica de la regresión espontánea. Es posible que su mayor frecuencia radique precisamente en eso, en que no existe una defensa eficaz por parte del paciente que pueda ser levantada contra ellos, mientras que el sistema inmune podría ser más eficaz en la vigilancia y el control de otros tipos de cáncer. Esta falta de defensas naturales es lo que justificaría

que las regresiones milagrosas fueran aún más escasas entre estos tumores.

Los tumores menos frecuentes, por otro lado, se verían confrontados y a menudo prevenidos por el sistema inmune del paciente. Esta susceptibilidad inicial que les hace menos comunes podría también jugar un papel en la posibilidad de que la inmunidad tuviese más oportunidades para destruirlos una vez se hubiesen producido. Como las demás hipótesis, esta es una teoría que debe ser examinada todavía con mucho más detenimiento, pero que pone en las relaciones cáncer-paciente una responsabilidad, que sin duda apunta a particularidades genéticas de los dos y a la eficacia del sistema inmune. Al final, quizá la relación del sistema inmune con el tumor sea menos misteriosa que la relación del alma o la mente con el cuerpo enfermo. Y sea también más interesante.

Uno de los trabajos científicos que buscan una explicación para las curas milagrosas fue firmado por Armin Rashidi y Stephen Fisher. Estos investigadores estudiaron cuarenta y seis casos comprobados de leucemias —como el que llevó a los altares a la primera santa canadiense— que tuvieron una remisión espontánea. Una cosa que les llamó poderosamente la atención fue que, en el noventa por ciento de estos casos, los pacientes tuvieron un pico de fiebre justo antes de que comenzase la mejoría. Es decir, en casi todos ellos los pacientes mostraron síntomas similares a los de una infección, que en la mitad de los casos fue diagnosticada como una neumonía. Esta infección venía precedida, como el eco a la voz, de la mejoría del cáncer e incluso de la remisión completa. Confirmando la posible relación causal entre la neumonía y la mejora de la leucemia, en la mitad de los pacientes con neumonía se identificó bacteriemia, es decir, presencia de las bacterias en la sangre de los pacientes. En estas ocasiones, la duración de la remisión se mantuvo durante unos meses, pero al final el

cáncer regresó (algo explicable por la teoría clonal del cáncer, como comentamos ampliamente en otros capítulos).

Los autores de este trabajo quedaron tan impresionados por los datos que ofrecía su estudio que llegaron a plantearse si el tratamiento inmediato y eficaz de las infecciones que sufren los pacientes de leucemia no estaría disminuyendo la incidencia de los casos de remisión espontánea. Se trata, claro, de una pregunta académica, porque las infecciones en pacientes con leucemias pueden ser muy graves. Así que, al menos en algunos casos, sería peor el remedio que la enfermedad.

Las curaciones milagrosas que son por lo general excepcionales no son tan raras en un tipo de tumor. Existe una clase de cáncer en la que la recuperación completa es menos infrecuente y ya casi no sorprende (excepto por la alegría que produce). Se trata del tumor llamado neuroblastoma. El neuroblastoma es un tumor de niños pequeños, bebés de menos de un año, cuyo origen se localiza en el abdomen y se puede extender a los huesos. En este tumor la regresión es tan común que los médicos mantienen siempre la esperanza de que, incluso antes de iniciar la quimioterapia, que es el tratamiento aconsejado, el tumor entre en crisis y desaparezca por sí mismo.

En un caso típico de neuroblastoma, un pediatra en Madrid detecta una masa abdominal cuando le palpa la barriguita a un bebé de once meses de edad. Un TAC abdominal muestra un gran tumor. Los padres se horrorizan cuando se les muestra la imagen: ¡es enorme! Una biopsia del tumor confirma que es un neuroblastoma. Se ofrece a los padres la posibilidad de quimioterapia y se les comentan los posibles efectos secundarios. Debido a estos posibles efectos, los padres rechazan el tratamiento y exigen el alta del bebé. Buscan en otro hospital de cáncer de otro país (Estados Unidos) una segunda opinión, con la esperanza de un error en el

diagnóstico. Desafortunadamente esos médicos están de acuerdo en que se trata de un cáncer. Dos meses después acuden a una visita al dispensario en Madrid. Una ecografía descubre que la masa tumoral se ha reducido mucho. Los médicos deciden esperar sin iniciar quimioterapia o ningún otro tipo de tratamiento. En los siguientes dos años, al menos media docena de TAC demuestran la progresiva desaparición del tumor. Cuatro años después el tumor, que ha desaparecido, no ha regresado. El niño tiene una infancia y un desarrollo normal, libre de cáncer y sin haber recibido nunca tratamiento. El médico no tiene una explicación clara para el proceso excepto el hecho de que estos casos ocurren a veces en niños con neuroblastomas. Los padres, que son muy religiosos, piensan que se ha tratado de un milagro. Nadie podrá convencerles de lo contrario.

La remisión espontánea de los neuroblastomas se asocia a un patrón de cambio genómico diferente al de otros tumores. Estos tumores muestran ganancias cromosómicas completas en lugar de cambios en segmentos de los cromosomas, que suelen ser más frecuentes. Sin embargo, estas anomalías no sirven como evidencia de un mecanismo concreto que lleve a la regresión absoluta y espontánea. Por ese motivo, no existe una sola teoría, sino varias que proponen explicaciones más o menos válidas, aunque pocas son demostrables. Podríamos decir que hay cuatro hipótesis principales para justificar las curas milagrosas de los neuroblastomas:

1. La evolución del tumor le lleva a adquirir mutaciones que le privan de los factores de crecimiento neuronales, que serían imprescindibles para mantenerse, y al faltarle estos factores, el tumor se desmoronaría y moriría, podríamos decirlo así, de hambre y sed.
2. La incapacidad de los tumores de mantener la

multiplicación de las células, provocada por la pérdida de actividad de una enzima (llamada telomerasa) que les mantiene «inmortales». Al faltarles la actividad de la telomerasa, las células del tumor envejecerían deprisa con cada división, y morirán de una vejez tan prematura como irreversible y sorprendente.

3. La adquisición de cambios epigenéticos llevaría a la debacle del tumor.

4. La inmunidad, es decir, el tumor desaparecería al ser reconocido y destruido por el sistema inmune del paciente.

Debido a mis estudios sobre la inmunidad de los tumores cerebrales y los síndromes paraneoplásicos de origen inmune, de las cuatro teorías, me resulta más convincente la hipótesis de la respuesta inmune contra el tumor (aunque no pueda descartar ninguna de las otras). Algunas de las pistas que me llevan a pensar así son las siguientes: al igual que ocurría con las leucemias (y con otros tumores), hay curas milagrosas de neuroblastomas, incluso cuando tienen metástasis, que se producen durante una infección. Así que el despertar del sistema inmune por la infección podría ser la causa de la desaparición del cáncer. Además, en varios de estos pacientes con neuroblastoma se han descubierto anticuerpos antineuronales. Estos anticuerpos podrían participar, junto a los glóbulos blancos (células T) en la destrucción del tumor. Otro grupo de evidencias proviene de un curioso síndrome paraneoplásico, una enfermedad en la que, además de los síntomas propios del tumor, los pacientes tienen otros síntomas que no están directamente relacionados con el crecimiento local o las metástasis. Son efectos remotos y en muchas ocasiones son bastante más espectaculares desde un punto de vista de la semiología que los propios de la masa tumoral. En este sentido, algunos pacientes con neuroblastoma sufren unos

movimientos anormales de los ojos llamados «opsomioclonos». Estas anomalías oftálmicas coexisten con la presencia de los anticuerpos antineuronales que mencionábamos antes, y normalmente se acompañan de un pronóstico favorable para el tumor. Es interesante constatar que casi la mitad de los pacientes que presentan los movimientos anormales de los ojos tienen también un tumor. Y hay quien piensa, aunque otras explicaciones son posibles, que, en la otra mitad, el tumor habría existido antes y habría remitido ya, curado «milagrosamente» antes de que fuese diagnosticado. En cualquier caso, como ocurre con los otros posibles mecanismos, aún no está claro por qué los neuroblastomas se curan solos y por qué eso ocurre con una frecuencia mucho más alta que en otros tipos de tumores. Pero lo que está claro es que lo hacen.

La hipótesis de la inmunidad, o al menos aspectos relacionados con ella, tiene tanto peso en este momento que está influyendo en el tratamiento de los neuroblastomas, sobre todo en aquellos casos en los que los tumores son resistentes a la quimioterapia. Los anticuerpos monoclonales contra una molécula llamada GD2 aumentan la supervivencia de estos pequeños pacientes y se utilizan cada vez más. El GD2 también es una diana molecular para las células T quiméricas. Estos tratamientos pueden acabar despertando una inmunidad contra otros antígenos del tumor y producir su destrucción inmune.

Muy diferentes de los neuroblastomas, los coriocarcinomas son tumores del embarazo que progresan a partir de una enfermedad de la placenta llamada mola hidatídica, que crece sin control e invade tejidos vecinos sanos. Estos tumores pueden extenderse fuera del útero y metastatizar en los pulmones. Es decir, se trata de tumores agresivos y malignos. A pesar de ello, e incluso cuando ya se han desarrollado las metástasis, en ocasiones sufren una regresión espontánea. Algunos investigadores piensan que la respuesta inmune contra

el trofoblasto maligno que contiene antígenos maternos (procedentes de la madre) y también fetales (diferentes de los de esta) podría estar detrás de las desapariciones «milagrosas» del tumor. La subyacente respuesta inmune contra el tumor quizá cooperaría con la quimioterapia, a la que suelen ser sensibles, cuando no se curan espontáneamente.

Pongamos un caso hipotético: una mujer de veintinueve años, que no ha tenido hijos, sufre una hemorragia vaginal que lleva al diagnóstico y posterior tratamiento de un aborto en progresión. Un examen al microscopio de la muestra de tejido tomada en ese momento certifica que contiene muestras hidatiformes. Los niveles de hormonas producidas por la placenta son aún elevados dieciséis semanas después del aborto y siguen aumentando durante las diez semanas siguientes, lo que sugiere una conversión tumoral de la mola hidatiforme. Un TAC torácico muestra dos metástasis pulmonares. Una de ellas mide cinco milímetros y se halla en el lóbulo inferior derecho y la otra, de ocho milímetros, se encuentra en el lóbulo inferior izquierdo. Los ginecólogos deciden comenzar con quimioterapia, pero en la siguiente visita, antes de que se inicie el tratamiento, los niveles hormonales descienden y la paciente decide ser vigilada sin ninguna intervención terapéutica, por el momento. Los niveles de las hormonas se normalizan con el tiempo y las metástasis pulmonares desaparecen. Un año y medio después de la intervención por el aborto, la paciente no muestra signos de cáncer. Un año más tarde, tras un embarazo sin complicaciones, da a luz a un niño. Cinco años después, acompañada por su hijo, visita al ginecólogo. Las pruebas analíticas y radiográficas demuestran que no existe recurrencia del cáncer. El médico le explica que quizá algunas alteraciones hormonales dieron lugar al tumor y que la normalización de las mismas, tras la operación, había llevado a la curación. La paciente acepta la explicación.

Otro tumor en el que se observan curas milagrosas, y que ocurren con más frecuencia, cuando tiene metástasis es el melanoma. En estos tumores, la incidencia de metástasis en el contexto de la regresión completa de la lesión primaria en algunas series de pacientes puede llegar al 10 por ciento. La cifra es muy alta, sobre todo cuando se compara con las regresiones espontáneas de melanomas sin metástasis, que no llegan al 1 por ciento. Debido a la diferencia entre estos porcentajes, algunos médicos e investigadores piensan que la regresión del tumor (en ocasiones intratable) se asocia, paradójicamente, con los grados más avanzados del cáncer.

El siguiente caso podría ser un ejemplo típico de regresión espontánea de melanoma: un hombre de cuarenta y nueve años, pescador, sin historia familiar de cáncer de piel, es remitido al departamento de oncología quirúrgica después de que la biopsia de una lesión en el tórax izquierdo diagnosticase un melanoma de un centímetro de profundidad, nivel IV. Se trata de una lesión cutánea que el paciente había notado varios años antes y que recientemente ha aumentado de tamaño y se ha vuelto marrón oscuro con algunas zonas negras. La lesión de la piel no viene acompañada de otros síntomas como picor o dolor. En la exploración física destaca un ganglio linfático palpable y móvil en la fosa supraclavicular izquierda. Se extirpa la lesión cutánea y se programa al paciente para una ecografía con aspiración con aguja fina de su ganglio linfático, que muestra la afectación maligna de un ganglio linfático. Un mes después, un TAC torácico muestra un nódulo de gran tamaño en el pulmón. Una biopsia del nódulo confirma la metástasis. Como parte del estudio del melanoma metastásico se le practica una resonancia magnética cerebral que identifica numerosas lesiones (más de diez) en los dos hemisferios, algunas con sangrado reciente, que son compatibles con metástasis de melanoma. A pesar de todos estos hallazgos, el

paciente no tiene síntomas y, aduciendo problemas familiares urgentes, decide retrasar el tratamiento. Seis meses después acude al dispensario para un seguimiento del melanoma. No hay recurrencia del melanoma en la piel. El ganglio metastásico no es palpable y el nódulo pulmonar es más pequeño. Las metástasis cerebrales persisten más o menos iguales, pero siguen sin dar síntomas. El equipo de oncología propone una nueva pauta de tratamiento, pero el paciente, juzgando (sin que nadie le lleve la contraria con demasiada convicción) que su cáncer se está curando solo, decide seguir sin tratamiento. Vuelve al dispensario cuatro meses después por un episodio de mareo, probablemente debido a una otitis media, pero dada su historia de cáncer se le realiza un TAC cerebral, que muestra que las metástasis han desaparecido completamente. Un TAC torácico ambulatorio confirma la remisión total del nódulo pulmonar. Diez años después de la cirugía por el melanoma cutáneo, el paciente se encuentra sano y sin ningún síntoma de cáncer. Los médicos no son capaces de dar explicación a su «milagro», pero él piensa que dejar de beber alcohol (alguna cerveza y un carajillo diario) y de fumar (diez cigarrillos al día) y comenzar a dar paseos cada tarde fueron la clave de su curación. Nadie puede convencerle de lo contrario. Y nadie lo intenta.

Para los melanomas que se curan solos, ya lo habréis adivinado, también se propone la varita mágica de la inmunidad como la explicación del «milagro». Hay algunos hechos que apoyan esta hipótesis. Los melanomas, por ejemplo, son tumores muy activos desde el aspecto inmunológico y suelen estar infiltrados por células inmunes. Esta actividad inmune ha hecho que se les considere, desde este punto de vista, como tumores «calientes» (*hot*, en inglés). Algunos investigadores piensan que, debido a ese estado «caliente», estos tumores son más sensibles a la inmunoterapia que otros

tumores sólidos.

Algunos investigadores no descartan que los casos de regresión total y espontánea coincidan con la presencia, reconocida o no, de una infección concomitante. Para otros investigadores la presencia de un síndrome paraneoplásico de origen inmune, que en ocasiones afecta a la retina, sería responsable de la larga supervivencia de algunos pacientes con melanoma.

En cualquier caso, aunque aceptásemos la hipótesis de la inmunidad, tendríamos aún que descubrir por qué una inmunidad que permitió que el tumor se formase y extendiese decide en un momento dado (¿en qué momento dado?) darle la vuelta a la tortilla y atacar con saña al tumor, hasta extirparlo de raíz. ¿Qué cambia en el sistema inmune (ya sea del tumor o del paciente) para que su relación de inicial amistad desemboque en un combate a muerte? Para algunos investigadores la clave está en las metástasis.

Pero ¿por qué los tumores metastásicos regresan espontáneamente con mayor frecuencia? Una teoría que apoya la idea de que las metástasis son necesarias para su cura mantiene que la regresión completa se debe a que el tumor, al invadir un ganglio linfático, centro neurálgico de la inmunidad, despierta la respuesta inmune que llevará a la curación. Infiltrar el ganglio significa que el cáncer y el sistema inmune se vean cara a cara, que el tumor pierda su «capa de invisibilidad».

La regresión espontánea de los tumores de riñón metastásicos es un fenómeno raro que ocurre en uno de cada cien tumores renales. El «milagro» se observa sobre todo en un tipo de tumor llamado de «células claras». Lo más importante de estos casos es que las remisiones del cáncer, cuando ocurren, suelen ser duraderas. Como hipótesis de trabajo se vuelve a barajar el despertar de la inmunidad del paciente contra el tumor, y como

sucede en los otros tumores aquí también existe en ocasiones una correlación entre la «cura» del tumor y una reacción inflamatoria producida por una infección (vírica o bacteriana) o una vacuna. Recientemente, durante la pandemia del coronavirus, Tomas Buchler y colegas informaron sobre dos casos de pacientes con tumores renales, comprobados por radiología y examen del tejido tumoral, cuyo tratamiento se retrasó debido a la COVID-19, y experimentaron una regresión tumoral espontánea tras la infección por el coronavirus. Los dos pacientes presentaban afectación predominantemente pulmonar y mediastínica y se les había extirpado el riñón. Debido a que la mayoría de estos casos suelen darse cuando se ha extirpado el tumor primario, hay autores que piensan que el tumor extirpado secreta substancias necesarias para el crecimiento de las metástasis. Al eliminar el tumor en el riñón, las metástasis sucumbirían por falta de estímulos enviados desde la «nave nodriza» para su crecimiento y progresión.

Por otro lado, la existencia de regresión espontánea una vez se ha realizado la cirugía del tumor primario sugiere que la cirugía podría aumentar la sensibilidad inmunológica al crecimiento del tumor. Según esta teoría, la extirpación de una parte de la carga tumoral (que puede tener un gran efecto inmunosupresor tanto a nivel local como sistémico) eliminaría la inhibición de la inmunidad creada por el tumor. Algo así como si la cirugía tirase abajo los escudos que protegían al tumor de la respuesta inmune.

Un caso típico de curación milagrosa de un cáncer de riñón podría ser el siguiente: un hombre de sesenta años consulta al médico por orinar sangre y sufrir de tos y dificultad para respirar después de tener una caída en bicicleta. Una radiografía de tórax muestra múltiples lesiones pulmonares compatibles con metástasis. Un TAC torácico confirma las metástasis y una biopsia demuestra metástasis de carcinoma.

Un TAC abdominal indica una marcada esplenomegalia, con desplazamiento del riñón izquierdo en el que se observa una masa de tejido blando de 8 centímetros que sugiere un cáncer renal primario. El paciente es sometido a nefrectomía laparoscópica citorreductora sin complicaciones y acepta recibir inmunoterapia. La histología revela un carcinoma de células renales de células claras. Seis semanas después de la operación, justo antes de iniciar la inmunoterapia, y mientras se realizan estudios genéticos del tumor buscando dianas moleculares, acude a la consulta de urología para una visita de seguimiento. Sus síntomas iniciales se han resuelto por completo y una radiografía de tórax muestra que los pulmones están limpios sin evidencia de cáncer. Se decide no iniciar tratamiento. El paciente sigue libre de cáncer cinco meses después de la operación. El paciente es ateo. Y tampoco tiene mucha fe en los médicos. Piensa que ni estos ¡ni nadie en su sano juicio! puede darle una explicación de por qué se ha curado. Algunas veces, cuando habla con los amigos, comenta que probablemente el diagnóstico estaba equivocado y que le sometieron a cirugía para practicar. No ha desechado la idea de denunciar al cirujano y al hospital. Y se ríe de lado cuando su mujer le replica: pero si te curaron, ¿qué más quieres?

Diferentes estudios de investigadores independientes han observado que hay tumores que desaparecen milagrosamente después de sufrir una infección como la difteria, la gonorrea, la malaria o la sífilis. Del mismo modo, a lo largo de la historia de la medicina moderna se han publicado casos de niños y adultos que experimentaron una mejoría de sus tumores durante una infección por el virus de la gripe, la hepatitis, el sarampión, la viruela o al recibir vacunas con virus atenuados. En uno de los primeros casos publicados, una mujer italiana, que había sido mordida por un perro, notó una gran mejoría en su cáncer de útero después de ser inoculada con la vacuna de la rabia. En el

primer caso documentado en Estados Unidos, George Dock, un médico de Míchigan, percibió una remisión significativa de la leucemia en una mujer después de pasar la gripe; corría el año 1897, cuando el origen viral de la enfermedad no era conocido. Otro de los casos más famosos de «viroterapia» natural refiere la historia de un niño en Uganda. Este padecía un linfoma de Burkitt, un tumor que afecta a la zona alrededor de los ojos. Su cáncer entró en remisión después de contraer sarampión en 1971, según fue publicado en la revista *Lancet*; sobre este caso volveremos más adelante con más detalles.

Más recientemente una paciente de un mieloma múltiple fue tratada con la variante del virus del sarampión que se utiliza como vacuna para los niños. Ocurrió en la clínica Mayo en Estados Unidos. En este hospital se inició un estudio clínico para tratar a pacientes con mieloma resistentes a los tratamientos convencionales con una sola dosis del virus del sarampión. Una de las participantes en el estudio se llama Stacy Erholtz. Stacy sufría mieloma desde hacía diez años. Durante este tiempo, la paciente había soportado el fracaso de otras terapias, incluyendo quimioterapia, trasplantes de médula ósea y terapias experimentales. Cuando tenía cincuenta y seis años acudió a la clínica Mayo para ser tratada con el virus. En el momento del ingreso en 2013, el mieloma se manifestaba por tumores en la clavícula, el esternón, las vértebras y el cráneo. Un tumor que le preocupaba especialmente era el que sobresalía en la frente como si fuese una pequeña pelota de ping-pong. Sus hijos le pusieron un nombre: «Evan». El efecto del tratamiento fue bastante rápido: a los dos días de la infección, Evan se redujo de tamaño. Dos semanas después, Stacy había recobrado fuerza y energía, y siete semanas más tarde, todos los tumores desaparecieron. Han pasado cinco, seis, siete años, y la paciente y los médicos siguen muy contentos con la viroterapia. Aunque dos de sus tumores

volvieron a aparecer, uno nueve meses después del tratamiento y el otro dos años y medio más tarde, en ambas ocasiones entraron en remisión completa con radioterapia. Desde entonces, su médula ósea se ha mantenido libre de cáncer.

Como ocurre con las infecciones concomitantes durante el cáncer, no parece que el virus del sarampión fuera lo que destruyó una por una las células del tumor, no parece probable que sean los microbios los que son directamente responsables de la respuesta contra el tumor. Dos fenómenos que van por lo general unidos a las infecciones pueden jugar un importante papel. El primer factor es la fiebre y las citoquinas o proteínas que la producen y que pueden, en ocasiones, tener un efecto antitumoral. La fiebre ayuda a que se produzca una respuesta inmune contra las bacterias o los virus, y en ocasiones favorece la primera respuesta inmunitaria (que llamamos innata) contra el cáncer. Si la fiebre tiene o no un papel en las remisiones espontáneas es discutible, pero algunos especialistas, por si acaso, prefieren no tratar la fiebre usando antitérmicos, a no ser que la elevación de la temperatura alcance tal magnitud que ponga en peligro la vida del paciente.

Otro de los factores clave es el desarrollo de una respuesta inmune que, en vez de dirigirse al virus, se dirija contra el tumor (o primero al virus y luego al tumor). En algunos casos, las secuencias del ADN de los virus se parecen a las de las células de cáncer, con lo que codifican el mismo antígeno. Y entonces, por este proceso llamado mimetismo molecular, la respuesta inmune dirigida contra un virus acaba destruyendo el tumor infectado. En otros casos, la destrucción de las células del tumor por los virus o las bacterias produce una extensión de los antígenos (proteínas que son reconocidas por los glóbulos blancos) y esta extensión desde los antígenos de los microbios a los antígenos del tumor sería la responsable de la erradicación del tumor. Cuando esto sucede, se desarrolla una

memoria inmunológica que implica que los glóbulos blancos tienen en sus archivos particulares de memoria fichas con la firma molecular del tumor que han destruido. Y así, cada vez que este intenta regresar, si expresa los mismos antígenos, volverá a ser destruido por el sistema inmune. Es un mecanismo similar al que se desarrolla contra un microbio cuando usamos una vacuna. Este efecto «vacuna», que dispara una memoria inmunológica, explicaría por qué algunas de las curaciones milagrosas son duraderas o incluso permanentes.

La evolución del tumor, que lleva a la generación de clones de células que expresan nuevos antígenos que los glóbulos blancos tienen «fichados», conduce a que el tumor regrese después del tiempo requerido para que se produzca esta evolución clonal. Así que, una vez el tumor es destruido por primera vez, comienza una guerra de titanes entre el tumor, que producirá constantemente clones para intentar escapar de la memoria inmune, y el sistema inmune, que procurará crear nuevos clones de células para detectar al nuevo tumor.

A veces se han visto remisiones espontáneas de tumores siguiendo vacunaciones, que no solo disparan la inmunidad contra un microbio determinado, sino que también activan una respuesta inmune inespecífica. Entre las vacunas que han producido este efecto de destruir completamente un tumor están la de la difteria y la del tétanos. Pero la que se lleva la palma en este sentido es la vacuna de la tuberculosis, la cepa de BCG (siglas del bacilo de Calmette-Guérin). Esta cepa BCG se utiliza todavía como primer tratamiento de algunos tipos de tumores de vejiga urinaria: infectar el tumor con esta cepa atenuada del bacilo de la tuberculosis genera en algunos casos una respuesta inmune que es eficaz contra el tumor. Debido a ello, algunos especialistas han propuesto la inyección de la BCG para reducir la recaída de los melanomas tratados con quimioterapia y que, como hemos mencionado, pueden ser

susceptibles a la inmunoterapia.

Hemos mencionado antes que hay casos documentados en los que una infección viral o la administración de una vacuna han venido seguidas de la remisión de un tumor. Pero no está de más que volvamos sobre el tema otra vez. Por ejemplo, hay constancia de mejorías dramáticas del linfoma de Hodgkin y del linfoma de Burkitt cuando un niño enfermo de cáncer cogía el sarampión. Y se han publicado varios casos de críos con leucemias que mejoraron de manera notable al pasar la gripe o la varicela.

Como adelantamos anteriormente, un artículo científico publicado en la revista *Lancet* en 1971 describe con detalle uno de estos procesos:

> Un niño ugandés de ocho años sufrió una inflamación indolora en la región ocular. Se trataba de un «bulto» que había ido aumentando de tamaño lentamente durante muchas semanas. Al final, los médicos biopsiaron la masa facial y le diagnosticaron de linfoma de Burkitt. Se trata de un tumor agresivo, así que los médicos pautaron quimioterapia múltiple. Pero nunca llegaron a dársela porque el niño hizo una aguja de fiebre que se siguió del exantema cutáneo típico del sarampión. Debido a la fiebre y a la infección viral, los doctores pensaron que no era oportuno iniciar la quimioterapia que podría empeorar el malestar general producido por la enfermedad viral. El periodo de observación de la fiebre sin administrar tratamiento contra el cáncer debió de ser muy tenso, tanto para el niño como para los familiares y los médicos. Una vez diagnosticado un cáncer, hay que intentar iniciar el tratamiento cuanto antes. Y entonces llegó la agradable sorpresa (la más agradable que puede recibir un paciente de cáncer). A los pocos días de iniciarse la fiebre, el bulto de la órbita del ojo comenzó a encogerse y la mejoría se mantuvo durante las siguientes dos semanas, durante las cuales el niño superó su sarampión sin complicaciones. Tres meses después el tumor había desaparecido sin ningún tipo de tratamiento. La remisión se mantuvo durante los siguientes seis meses. A los médicos no les cupo duda de que la infección por el virus del sarampión había sido la causa de la mejora

del cáncer y publicaron el caso en una revista médica, con fotos espectaculares del tumor antes y después del sarampión. Aunque las fotos son en blanco y negro, y el niño es de raza negra, aún se puede ver el exantema del sarampión coincidiendo con el tumor de la órbita ocular.

Los años setenta, cuando este caso fue publicado, nos quedan un poco lejos. Y, sin embargo, por aquel entonces, ya hacía más de cien años que se venían recogiendo pruebas de que los virus podían destruir los tumores. En la última década del siglo XIX, un médico italiano descubrió que la vacuna de la rabia podía mejorar el cáncer de cuello uterino de las trabajadoras del sexo. Unos años después, una mujer con este tipo de cáncer fue mordida por un perro y cuando la vacunaron contra el virus de la rabia, su voluminoso tumor uterino desapareció. La inoculación tuvo ese efecto doble tan brillante: previno la rabia y curó el cáncer. El médico de esta paciente, Nicola de Pace, publicó a principios del siglo XX la primera serie médica de mujeres con cáncer de cuello uterino, cuyos tumores habían disminuido de tamaño al recibir la vacuna contra el virus de la rabia. Según este informe, el virus retrasó la progresión del tumor, pero no impidió que a la larga siguiese creciendo y que las pacientes fallecieran debido a complicaciones del mismo. Algunos consideran a este pionero italiano como el padre de la viroterapia del cáncer. Y mi mujer y yo, que nos dedicamos a manipular virus para tratar el cáncer, consideramos al doctor De Pace nuestra primera referencia.

Cuarenta años después del estudio del italiano, pacientes con la enfermedad de Hodgkin fueron tratados con el virus de la hepatitis. Y entre 1950 y 1980 se realizaron varios ensayos clínicos usando virus silvestres o naturalmente para tratar pacientes con varios tipos de cáncer.

El laboratorio de mi mujer y mío está tratando de generar

virus que destruyan los tumores y que, además, redirijan la inmunidad disparada contra el virus hacia el tumor. No somos los únicos que hacemos este trabajo, hay muchos laboratorios trabajando con diferentes virus. Si el nuestro utiliza adenovirus, otros lo hacen con el virus herpes, el de la polio, el del sarampión, el virus de la viruela de la vaca, el VSV, el reovirus, los retrovirus y numerosos agentes más. Estos métodos son útiles en el tratamiento de ciertos tumores y por el momento algunos de dichos virus se han ido aprobando como tratamiento estándar de tumores. En Estados Unidos se ha dado el visto bueno a un virus que estimula el sistema inmune para tratar melanomas en estado metastásico que no pueden ser operados; en China se ha aprobado un adenovirus para tratar tumores de cabeza y cuello en combinación con la quimioterapia, y en Japón, en 2022, un virus para el tratamiento de los tumores cerebrales malignos.

Infectar a pacientes vulnerables con un virus, una bacteria o un parásito parece una temeridad. Al fin y al cabo, esos pacientes están inmunodeprimidos y, por lo tanto, tienen una mayor susceptibilidad para sufrir enfermedades graves. Sin embargo, muchos estudios clínicos han demostrado que infectar tumores, en contra de lo que sugiere el sentido común, no suele ser extraordinariamente peligroso para el paciente, sobre todo cuando la inyección del microbio es intratumoral. Algunos de esos virus, como el adenovirus, que causa el resfriado común, no son muy virulentos, y además han sido manipulados en el laboratorio para que solo maten células de los tumores.

He mencionado en otros capítulos que, en 2022, la bióloga navarra Marta Alonso ha tratado a niños con el tumor cerebral más letal utilizando una inyección de un adenovirus y radioterapia. Ahora desarrollaré los detalles de su investigación. Los resultados de su estudio en fase 1 han sido

tan espectaculares que su pionero trabajo ha sido publicado en la célebre *New England Journal of Medicine*. En ese estudio clínico el equipo médico de la Clínica Universitaria de Navarra trató pacientes, de entre tres y dieciocho años de edad y que sufrían de un tumor localizado en la parte inferior del cerebro (el tronco cerebral), con una inyección en el tumor del adenovirus Delta24-RGD —cuyo efecto contra el cáncer cerebral había sido demostrado en el laboratorio del M. D. Anderson donde trabajamos mi mujer y yo— y radioterapia. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante un máximo de treinta meses y se observó una reducción del tamaño del tumor y una enfermedad estable en la mayoría de los pacientes. La mediana de supervivencia fue de un año y medio. Y como era de esperar (cuando hablamos de infección y cáncer siempre volvemos a la misma hipótesis), los exámenes de los tumores mostraron modificaciones de la respuesta inmune después de la inyección del virus.

La teoría detrás de todos los tratamientos con microbios de pacientes con cáncer es la de replicar en la medida de lo posible la remisión espontánea. Es decir, muchos de nosotros intentamos reproducir el «milagro» que se observa en otros tumores cuando mejoran durante una fiebre o una infección. Y hemos de decir que, cuando funciona, y es todavía en un pequeño número de casos, se produce una recuperación completa de la salud, que persistirá durante una serie de años, aunque en muchos casos el tumor (o uno parecido) regresará. No es solo el milagro de prolongar la vida, es el milagro de una terapia para el cáncer que parece menos tóxica que las terapias convencionales.

Todavía en la actualidad, aunque esperamos que las cosas cambien pronto, el cáncer es un proceso turbulento, casi un tornado celular, cuyo progreso, sin intervención médica, lleva a la muerte del paciente. Si esa es la regla, como hemos

comentado aquí, hay excepciones: un puñado de casos en los que la historia natural de la enfermedad ha sido diferente. Son los casos milagrosos en los que el tumor se detiene, se encoge, y acaba desapareciendo como por arte de magia, de un modo aún hoy en muchos casos inexplicable por la ciencia. No sabemos por qué ocurren estos excepcionales resultados. Y hay que intentar descubrir más sobre ellos, pues generan nuevas hipótesis que resultarán en tratamientos más eficaces. Warren Cole y Tilden Everson realizaron el mayor estudio sobre la regresión espontánea del cáncer. Estudiaron 176 de los 200 casos que habían sido documentados desde 1900 hasta la década de los sesenta. Gary Challis y Henderikus Stam ampliaron el número de casos revisando hasta el año 1987. Los estudios de los casos documentados durante más de tres cuartos de siglo no revelaron con certeza inequívoca ninguna causa específica probada de regresión. Pero entre los mecanismos que se citaban en los artículos como probables causas estaban: sistema inmune, lesiones físicas, trauma o cirugía, infecciones, fiebre, efectos hormonales, fármacos, y sustancias químicas o radiaciones.

Así que al final uno esperaría que la ciencia acabase descubriendo los mecanismos que producen los supuestos milagros. Creo definitivamente que será así. No tengo otro punto de vista que no sea el estrictamente científico. Habrá milagros mientras exista misterio, mientras el conocimiento no disipe las sombras.

8
LAS MIL Y UNA CAUSAS

> En general no es posible saber con exactitud por qué una persona desarrolla cáncer y otra no.
>
> INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER ESTADOUNIDENSE

Una cosa es segura: el cáncer no se contagia. Los casos contados en los que un cáncer ha pasado de una persona a otra se deben a circunstancias excepcionales, como el trasplante de un órgano que tenía un tumor oculto. Además del órgano con un tumor, el receptor del trasplante es tratado con fármacos que disminuyen severamente las funciones del sistema inmune. En esas condiciones de inmunosupresión, el tumor que viaja escondido dentro del órgano trasplantado y progresa en el nuevo cuerpo acaba debilitado por los fármacos. En un ejemplo excepcional de un trasplante de cáncer, un melanoma pasó de una hija a una madre, y las dos murieron víctimas del mismo tumor.

Este caso fue publicado por Edward Scanlon y colegas en los sesenta y fue el primero de este tipo del que se tiene noticia. El equipo médico decidió trasplantar pequeños trozos de tumor de una paciente a un donante sano con la esperanza de comprender mejor la inmunidad contra el cáncer y de que la producción de anticuerpos tumorales, que serían transfundidos a la paciente, pudiera curar el tumor. El tumor original era un

melanoma que crecía en la espalda de una mujer de cincuenta años de edad. Se le aplicó quimioterapia y se le hizo una transfusión de sangre de un paciente que había sido tratado con éxito por melanoma cuatro años antes. Ninguna de estas terapias resultó efectiva. La familia de la paciente, que se había familiarizado con los estudios que realizaban estos médicos, decidieron entrar en acción cuando la mujer fue declarada terminal. Su madre, que tenía ochenta años, se presentó voluntaria para que el tumor le fuese trasplantado con la idea de que ella generase anticuerpos contra el cáncer de su hija. A pesar de que se le informó de que el tumor podría crecer y extenderse a otros órganos poniendo en peligro su vida, la madre insistió en seguir adelante. El tumor fue trasplantado el 15 de agosto de 1961. Bajo anestesia local, se cortó un pequeño trozo del melanoma subcutáneo y fue inmediatamente trasplantado, como una sola pieza, en el músculo recto derecho del abdomen de la madre. Al día siguiente, la hija falleció repentinamente de peritonitis debida a una perforación del intestino delgado. El vigésimo segundo día tras el trasplante, la madre se quejó de dolor abdominal. Se tomó una biopsia que demostró la presencia de un melanoma en el músculo abdominal. Al vigésimo cuarto día se practicó una escisión amplia del músculo con extirpación completa del trasplante. La paciente se mantuvo sin síntomas hasta el sexagésimo quinto día después de la operación, cuando comenzó a quejarse de estreñimiento y dolor en la pared abdominal. Un examen del intestino mostró que el melanoma estaba creciendo en las asas intestinales localizadas debajo del músculo donde se trasplantó el tumor. El estado general de la paciente comenzó a deteriorarse y desarrolló una obstrucción intestinal. La anciana parecía que iba a entrar en un estado terminal cuando, inexplicablemente, su condición comenzó a mejorar poco a poco. Aumentó de peso y de fuerza, volvió a deambular y

recuperó una actividad casi normal. Permaneció bien durante cuatro meses. Pero entonces volvieron los dolores abdominales vagos. Ingresó de nuevo en el hospital el 7 de noviembre de 1962 y falleció el 10 de ese mes, 451 días después del trasplante. La autopsia mostró metástasis del melanoma, incluyendo pulmones, costillas, diafragma, pericardio, piel y ganglios linfáticos mediastínicos. El aspecto histológico del tumor era indistinguible del tumor que tuvo la hija.

La avanzada edad de la paciente pudo haber jugado un papel en el crecimiento del trasplante. Con los años, la potencia del sistema inmune suele decaer, lo que coincide con un aumento de la incidencia del cáncer. Por otro lado, casos como este ha de hacernos reflexionar sobre cuán lejos pensamos que debe llegar la investigación. Sobre todo, cuando expone a seres humanos a riesgos tan graves como el de sufrir un melanoma metastático letal.

El trasplante de un órgano o de un tumor a una persona inmunodeprimida puede provocar cáncer, pero es una causa muy poco frecuente. Así que decimos que el cáncer no se contagia. Tampoco pueden causar cáncer los tipos de personalidad o las enfermedades psicológicas o psiquiátricas. Como hemos dicho, el estrés no produce cáncer. Es el origen o agrava muchas otras enfermedades, pero no el cáncer. Un jefe abusivo, un divorcio o la muerte de un familiar no producen cáncer. Aparte de estos casos, casi todo lo demás puede producir cáncer o ayudar a que se desarrolle. Hay mil y una causas de cáncer. Parafraseando a Ortega, el origen del cáncer está en nosotros y nuestras circunstancias. Intentar eliminar todas las circunstancias o los mecanismos de adaptación biológica que favorecen o provocan directamente la aparición de cáncer es, por el momento, una proposición utópica.

Sabemos con certeza que la fantástica y evolucionada maquinaria de replicación de nuestros genes es «imperfecta» y

que comete errores a diario. A algunos de esos errores los llamamos «mutaciones». La medicina preventiva del futuro debería concentrarse en prevenir dichos errores causados simplemente por el hecho de estar vivos, y exagerados por el proceso del envejecimiento, sin necesidad de añadir otros factores. Vivir y envejecer generan riesgos de cáncer. Envejecer es el mayor riesgo para tener cáncer. La edad es el mayor carcinógeno. No se necesita nada más. Reparar el ADN, ese es el futuro. Hay que ir a los genes, pero con una visión genómica, porque no se trata solo de un gen específico, no existe el «gen del cáncer»; hay más de trescientos genes que pueden encontrarse mutados en los tumores.

Si reparar el ADN parece complicado, casi de ciencia ficción en el momento presente, prevenir las mil y una causas que producen los centenares de tipos de tumores es menos factible. Muchos de los factores que favorecen la aparición de cáncer están en nuestra biografía y nuestra biología (comenzar pronto el periodo o tener una menopausia tardía, por ejemplo) o nuestras rutinas (hacer el amor y no hacer el amor; prostitutas y monjas tienen asignados sus diferentes tumores de matriz) o los peligros de la naturaleza, como virus —incluyendo el del sida, la mayor pandemia de nuestros días— y toxinas. Además, muchos de los factores que aumentan el riesgo de cáncer los genera el enorme progreso de nuestra civilización: la polución, el aumento de las actividades al aire libre, la industria petroquímica, los colorantes, la energía nuclear, el tabaco, el alcohol, la carne procesada, los polvos de talco, los tratamientos de la úlcera de estómago...

Sufrimos un *décalage* evolutivo. El progreso después de la Revolución industrial ha sido vertiginoso, y ha impedido la necesaria adaptación biológica del cuerpo, que es mucho más lenta, a los nuevos agentes nocivos o la exageración de los antiguos. Y en la actualidad, respirar, beber y comer suponen

probablemente, por sí solos, un riesgo de sufrir cáncer. Y no podemos vivir sin ellos. Por este motivo, entre otros, el cambio climático conseguirá que el cáncer sea la primera causa de muerte en el mundo durante este siglo.

Tampoco es posible una completa protección del sol, al que necesitamos como fuente real de vitaminas y cuya exposición mesurada previene y mejora los síntomas de otras enfermedades, además de regular nuestro ciclo fisiológico día/noche. Asimismo, no hay manera efectiva de protegernos del aire al que cada día injuriamos con toneladas de cancerígenos que se cuelan en nuestras casas por cada rendija. ¿Cómo evitar los riesgos que suponen nuestras profesiones cuando posiblemente muchos aún no son comprendidos del todo? Tampoco parece práctico eliminar, en este momento, los tratamientos convencionales y experimentales contra el cáncer (radioterapia, quimioterapia, terapia génica) que, como sabemos, pueden producir cáncer por sí mismos.

La salud pública, las mejoras en la higiene, el mejor entendimiento de qué causa las enfermedades, la disminución de la pobreza, la medicina y el estado de bienestar en general están consiguiendo que la esperanza de vida sea substancialmente mayor de lo que era hace solo unas décadas (en 1957, cuando nací, esta era de apenas cincuenta años, y en 2023 es de más de setenta). En un país civilizado esto está ocasionando que un porcentaje nada despreciable de la población la constituyan personas mayores de sesenta y cinco años. Y que esta franja de edad siga aumentando año tras año. El envejecimiento de la población es un problema no solo para los economistas y los políticos: la mayor incidencia de cáncer se da en personas entre sesenta y cinco y setenta y cinco años. Llegar lo más «jóvenes» posible a esas edades es una prioridad para tratar de evitar padecer cáncer.

¿Por qué envejecer produce cáncer? La vejez afecta al riesgo

de sufrir cáncer a través de la modificación de varios factores. Para empezar, están los cambios, para peor, que sufre nuestra fisiología y los sistemas que controlan la biología celular y molecular. Las células viejas, como las máquinas viejas, tienen un mantenimiento complicado, sufren daños con más frecuencia y son más difíciles de reparar. El fenómeno de la vejez consiste en parte en la acumulación de daños genéticos y metabólicos producidos por productos tóxicos tanto internos como externos.

Hay tóxicos internos que son fabricados por nuestras células y no pueden tirarse completamente a la basura. Las células viejas, llamadas «senescentes», segregan productos inflamatorios que favorecen el crecimiento de tumores. Con los años, el sistema inmune también se debilita y su respuesta contra los tumores pierde la eficacia que tenía durante la juventud, algo que se ha venido a llamar «inmunosenescencia». Así que nos encontramos con que la vida es la acumulación de tóxicos, durante los años y con cada vez menos posibilidades de reparar el daño que causan a nuestro ADN. En cuanto a los tóxicos externos, como hemos mencionado antes, son demasiados y demasiado «vitales» como para poder evitarlos.

Una proteína que tiene la misión imposible de prevenir la vejez en las células y de que se mantengan jóvenes durante más tiempo es una enzima, la telomerasa. Su nombre se debe a que mantiene y protege la longitud de los extremos de los cromosomas, unos segmentos de ADN que llamamos telómeros. Con la caída de las hojas del calendario, con el paso de los inviernos, disminuye la actividad vital de la telomerasa y este defecto ocasiona el envejecimiento de las células y del organismo que componen.

Las células de los tumores aspiran a ser inmortales. Y por ello, restaurar, activar, mantener la actividad de la telomerasa es un objetivo prioritario de los tumores malignos. Reactivar la

actividad de la telomerasa supone que sus células puedan crecer sin entrar en senescencia. La telomerasa es una de las causas de la inmortalidad a las células de cáncer. Sin ella, los tumores no podrían sobrevivir. Es una enzima tan importante que los investigadores que la han estudiado han recibido un Premio Nobel.

El Nobel de Medicina de 2009 fue otorgado a tres científicos por el descubrimiento de cómo los telómeros y la enzima telomerasa protegen a los cromosomas. Dos de los premiados eran mujeres, Elizabeth Blackburn y Carol Greider, y las acompañó en el podio Jack Szostak. La historia de la telomerasa había comenzado hacía mucho tiempo. Fue necesario casi un siglo para merecer este galardón.

En las primeras décadas del siglo XX, Barbara McClintock (que, siendo octogenaria, recibiría el Nobel por el descubrimiento de los trasposones o «genes saltarines») y Hermann J. Muller observaron que los extremos de los cromosomas eran necesarios para mantenerlos estables. Muller llamó a estos extremos «telómero» (del griego *telo*, que significa «extremo» o «fin», y *mero*, que significa «parte»). El siguiente descubrimiento sucedió en la década de los setenta, cuando Elizabeth Blackburn descubrió la secuencia del ADN de los telómeros. Por esa misma época James Watson (Nobel por el descubrimiento de la estructura del ADN en forma de doble hélice) observó que la enzima que replica el ADN no abarcaba la zona de los telómeros, o sea que, con cada replicación del ADN, con cada multiplicación de una célula, debería perderse un poco de cada telómero. Y como esto no sucedía así, se pensó que debía existir otra enzima que compensase ese defecto de la replicación. Esa enzima, la telomerasa, fue descubierta por Carol Greider y Elizabeth Blackburn en 1982.

Con el tiempo se pudo demostrar que la imposibilidad de mantener completamente los telómeros durante la división de

las células estaba relacionada de forma intrínseca con el envejecimiento de las células. Por otro lado, en los años noventa se comprobó que la mayoría de las células de los tumores tenían una activación anormal de la telomerasa, lo que impedía el desgaste de los telómeros, previniendo el envejecimiento normal de las células y permitiendo que estas siguiesen proliferando como si fueran, más que jóvenes, inmortales.

Así pues, la telomerasa ofrece dos oportunidades, que tienen fines opuestos: la primera sería intentar activarla, para prevenir la vejez, y la segunda, inactivarla en células de cáncer, para impedir que se multipliquen. La vejez, por lo tanto, se relaciona con el cáncer, pero paradójicamente este, para progresar, ha de descubrir la fuente de la eterna juventud.

¿Es la telomerasa el ingrediente esencial de la fórmula química para la eterna juventud? Aquella que buscaron los españoles en San Agustín, Florida, durante la conquista de América. Hay compañías farmacéuticas que publicitan compuestos farmacológicos que aumentan la actividad de la telomerasa para retrasar el envejecimiento. ¿Utilizan esos compuestos los científicos que trabajan en telomerasa? Los negociantes, sean charlatanes o gente seria, parecen olvidar que la activación de esta enzima es probable que conllevase un mayor riesgo de cáncer: la activación de telomerasa puede convertir un tumor benigno en uno maligno.

Si decimos que el cáncer no es, en general, contagioso, también decimos que el cáncer no es normalmente hereditario. Como la primera, la segunda regla también tiene sus excepciones. Excepciones que no por ello dejan de ser importantes y que deben conocerse. La frecuencia de cáncer hereditario es tan baja que incluso cuando varios miembros de la misma familia lo sufren suele deberse a que han estado expuestos al mismo carcinógeno ambiental, más que a que

padezcan un síndrome de cáncer hereditario. Lo que no quita que un servidor, de vez en cuando, reciba correos electrónicos como este:

> Gracias por tomarse el tiempo para leer este correo. Le escribo porque estoy intentando encontrar un científico que se dedique a investigar si los tumores cerebrales, y específicamente los glioblastomas, son hereditarios. Mi hermano está en este momento luchando contra un glioblastoma. Nuestro padre murió de un tumor cerebral y nuestro abuelo también murió por un tumor en el cerebro. Un primo de mi padre también falleció debido a un cáncer de cerebro. Si usted o su equipo...

No solo hay individuos propensos al cáncer, hay familias neoplásicas. Napoleón Bonaparte no falleció envenenado como sugieren algunas leyendas, sino de un cáncer ulcerado de estómago. El francés conocía la historia de su familia: su padre, un abuelo, un hermano y cuatro hermanas habían fallecido de cáncer de estómago, como dijimos en el capítulo 2. Napoleón tenía razón, porque, como le oí bromear una vez a Alfred Knudson, uno de mis héroes, una de las causas de cáncer es «haber escogido a los padres equivocados».

Por lo tanto, sí que existen algunos tipos de cáncer hereditario que predisponen a las familias a desarrollar la enfermedad. En estos casos, las células madre suelen tener una mutación que se hereda y genera la predisposición a sufrir la misma clase de cáncer en una familia. Uno de los genes cuya mutación se relaciona con el cáncer de mama es el BRCA1, famoso, como ya dijimos, por el caso de Angelina Jolie.

Según los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses, el cáncer hereditario se define como «un tipo de trastorno hereditario en el que existe un riesgo más alto de lo normal para sufrir de ciertos tipos de cáncer». Sus síndromes son causados por mutaciones (cambios) en ciertos genes que se

transmiten de padres a hijos. Así, en un síndrome de cáncer hereditario, se pueden observar algunos patrones de cáncer dentro de las familias. Estos patrones incluyen tener varios familiares cercanos (como una madre, una hija y una hermana) con el mismo tipo de cáncer, desarrollar el cáncer a una edad más temprana de la habitual (por ejemplo, cáncer de colon a los veinte años) o que un paciente sufra dos o más tipos de cáncer. Ejemplos de síndromes de cáncer hereditario son el síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Cowden y el síndrome de Lynch.

En realidad, lo que se hereda no es el cáncer *per se*, sino un gen mutado que propicia el desarrollo de tumores. Para heredarse, la mutación genética tiene que estar presente en el óvulo o el espermatozoide que formaron el embrión. Cuando el óvulo es fertilizado por el esperma, crea una célula que luego se divide muchas veces y finalmente se convierte en un embrión, un feto y un recién nacido. Como todas las células provienen de esta primera célula, si esta ya tiene la mutación, el gen anormal se encontrará en todas las células del organismo. Además, como la mutación volverá a estar presente en los espermatozoides o los óvulos, el defecto genético puede transmitirse a las siguientes generaciones.

Es importante mencionar que no todas las personas que son portadoras de la mutación, que les hace más susceptibles a tener cáncer, lo sufrirán. Existe un concepto llamado penetrancia que podría definirse como la fuerza con la cual el gen mutado se expresa en las células. Si la expresión es incompleta o reducida, la posibilidad de que aparezca el cáncer es menor a que si la expresión es fuerte y generalizada. El tipo y la agresividad de los tumores que padece una familia también pueden variar entre los miembros afectados por el estilo de vida (dieta, ejercicio físico, tabaquismo, alcoholismo,

exposición a polución o contaminantes químicos), que tiene también influencia en la aparición y las manifestaciones de los tumores. Así que no todos los miembros de la familia sufren la enfermedad y no ocasiona la misma gravedad en los individuos que la tienen.

A pesar de que el cáncer hereditario es una enfermedad rara, existen varios tipos. Los diferentes aspectos de cada uno de ellos y sus tumores característicos son definidos por el gen (o genes) afectado. En la actualidad, conocemos alrededor de cincuenta síndromes de cáncer hereditario que pueden detectarse mediante estudios genéticos. El tipo de cáncer hereditario más frecuente es el síndrome de Lynch. En esta enfermedad, conocida desde hace más de un siglo, los pacientes tienen un riesgo más alto que la población general de sufrir cáncer de colon antes de los cincuenta años. Los pacientes del síndrome de Lynch tienen también más riesgo de cáncer de endometrio, ovario y tumores del sistema digestivo, el riñón y el cerebro. Este síndrome se debe a una mutación hereditaria en un grupo de genes encargados de reparar el ADN. El defecto genético lleva a que puedan producirse errores en la multiplicación de un ADN defectuoso, lo que puede aumentar el número de otras mutaciones en otros genes y finalmente, en algunos casos, derivar en cáncer.

A finales del siglo XIX, un médico llamado Aldred Scott Warthin de la Universidad de Míchigan en Ann Arbor, publicó sobre la primera familia con síndrome de Lynch. Warthin conoció a una mujer que le expresó su preocupación por que su familia sufría de diferentes tipos de cáncer que habían aparecido a lo largo de varias generaciones. La mujer temía morir de esa enfermedad. Y así fue, falleció de un cáncer de útero. Warthin estudió entonces la historia de las enfermedades de su familia. El árbol genealógico mostraba la tragedia. De los diez familiares cercanos a la mujer, dos habían tenido cáncer

de útero, otros dos, de estómago y otro, un tumor abdominal (del que no había más descripción). Los descendientes de quienes habían tenido cáncer también lo tenían con una frecuencia alta. Y, recíprocamente, los hijos de los que no tenían cáncer no sufrían la enfermedad.

El investigador también se dio cuenta de que los tumores aparecían en personas más jóvenes que las que suelen padecer cáncer y de que, con cada generación de enfermos, el cáncer aparecía a una edad más temprana. Las personas jóvenes que padecían cáncer de colon lo tenían en la parte más alejada del recto (donde se dan con más frecuencia en el cáncer de colon más habitual y no hereditario), y los síntomas de estos tumores a veces eran confundidos con apendicitis. Con el tiempo Henry T. Lynch, utilizando los datos de cáncer de la misma familia que Warthin había descrito, definió las características del síndrome que, más adelante, otros investigadores bautizarían como «síndrome de Lynch» en su honor.

La naturaleza autosómica de los tumores sugería que existía un gen (o más de uno) que eran responsables de la predisposición al cáncer. Los primeros estudios genéticos detectaron una anomalía. Los pacientes que sufrían del síndrome de Lynch mostraban mutaciones en la línea germinal y, por lo tanto, heredables de los genes de reparación del ADN. Con el tiempo y gracias a grupos como el de Bert Vogelstein y Manuel Perucho, se pudieron aclarar las incógnitas genéticas, determinándose en qué consisten las principales anomalías y cuáles son los genes que están mutados en los miembros de las familias con síndrome de Lynch.

Otro tipo de tumor hereditario es el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario cuya predisposición está causada por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Como es bien sabido, las mutaciones de los genes BRCA elevan la probabilidad de desarrollar cáncer de mama y de próstata en

los hombres afectados, y de cáncer de mama y de ovario en las mujeres. Este fue el caso de Angelina Jolie, cuya repercusión ha tenido un efecto beneficioso en la comunidad. En cuanto a las cirugías profilácticas (es decir, antes de que se desarrolle cáncer alguno), cuando se tiene este gen deben ser consideradas cuidadosamente por un oncólogo, ya que cada caso es diferente y no han de realizarse en todos los casos porque no son siempre beneficiosas.

Muchos de los síndromes hereditarios son el resultado de la inactivación de los llamados «genes supresores tumorales» y, entre ellos, se encuentran el síndrome de Li-Fraumeni, en el que el gen p53 está mutado, y el de Von Hippel-Lindau, en el que este mismo gen se encuentra inactivado. Uno de los síndromes de cáncer hereditario que envuelve con frecuencia tumores cerebrales es la neurofibromatosis. Esta enfermedad, debida a la inactivación de un gen llamado NF-1, se caracteriza por tumores neurocutáneos que pueden llegar a alcanzar un número muy alto y producir deformaciones, como las que aparecen en la famosa película *El hombre elefante*, de David Lynch (que no es familiar del doctor Lynch).

Otra condición genética que predispone al cáncer hereditario es el síndrome de Cowden. Se trata de una enfermedad hereditaria que se caracteriza principalmente por la aparición de múltiples tumores benignos (hamartomas). Este síndrome se relaciona con otros dos llamados de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y de Proteus. Las personas con el síndrome de Cowden tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, de tiroides y de útero. La mayoría de los casos están causados por cambios genéticos en el gen PTEN y se heredan de forma autosómica dominante. El PTEN fue codescubierto por Peter Steck, colega y mentor, en el M. D. Anderson (véase el capítulo 2), y otros dos grupos de investigadores.

Uno de los temas más controvertidos a nivel social es la

posibilidad de que la obesidad aumente el riesgo de cáncer. Y de esa controversia se han aprovechado algunos guionistas. En un episodio de la serie *Boston Legal*, William Shatner, el actor que interpretó al comandante de *Star Trek* y que encarna aquí a un famoso abogado, es juzgado por dirigir epítetos ofensivos contra una mujer obesa. El abogado defensor intenta justificar los insultos argumentando que estos eran lícitos porque el acusado solo pretendía defender al público de un peligro latente. Tener exceso de peso, según el letrado, es no solo malo para uno mismo, sino sorprendentemente para los demás. El letrado citaba un supuesto estudio de Harvard que incluía a la obesidad en el grupo de enfermedades que se transmiten, que se contagian. Por lo tanto, según esta tesis, en el trabajo —y en las escuelas y familias— deberíamos recriminar sin miramientos a nuestros compañeros con sobrepeso para que modifiquen sus nocivas rutinas y adelgacen, lo que llevaría a prevenir la extensión de la «epidemia». Una epidemia global, una pandemia silenciosa. Este discurso, original, pero sin lógica alguna, se pronunciaba frente a una jueza con sobrepeso. Así que, con mi lógica de espectador atrapado por la charada, pensé que el abogado, y el acusado al que representaba, tenían todas las de perder. Creí que el veredicto de culpabilidad era inapelable y que eso devolvería las cosas a su calma habitual: nadie debería insultar a otra persona por su físico y escapar de la condena moral y, cuando la situación lo requiere, legal. El abogado y su cliente son los protagonistas de la serie, así que, como suele ocurrir en las películas, los «buenos» ganaron, y a pesar de que la televisión pública estadounidense es correcta políticamente *ad nauseam*, los obesos que quisieron mantenerse dignos perdieron. La conclusión de la serie debe recordarnos ¡cuánto persigue nuestra sociedad a los obesos! ¡Y casi siempre se sale con la suya!

La obesidad es un problema muy común. El porcentaje de

ciudadanos con obesidad en los países desarrollados puede llegar hasta el 25 por ciento. Una cifra muy elevada y que es aún mayor —hasta el doble— si se incluyen personas con sobrepeso. A pesar de que hay una mayor educación de la ciudadanía y de la identificación de ciertos factores responsables de la obesidad —como las bebidas con soda y azúcar, ¿cuándo las prohibirán o mencionarán sus peligros como se ha hecho con el tabaco?—, algunas estadísticas predicen que la prevalencia de este problema aumentará en los próximos años.

Por todas estas razones (incluyendo el estudio de Harvard del abogado ficticio), por su alta frecuencia que indica el gran impacto social y también por su extraordinaria relevancia para la salud de las personas que la sufren, la obesidad se ha convertido en el plato fuerte de numerosos estudios epidemiológicos de salud pública.

La lógica —o la ilógica— defensa en la serie *Boston Legal* estaba tangencialmente basada en un artículo científico publicado en el *New England Journal of Medicine* en julio de 2007. Las provocativas conclusiones de este trabajo fueron extraídas de los informes médicos de una población de más de doce mil personas que constituyó la base del trabajo conocido como Framinham Heart Study. En esta importante investigación los médicos hicieron un seguimiento de la salud de los residentes de un distrito de Boston durante cincuenta años. Los principales resultados del análisis de esos datos indicaron que la obesidad es contagiosa a nivel social. Sí, para mí también es una conclusión sorprendente, pero según el artículo las posibilidades de que una persona pueda convertirse en un obeso aumentan en un 60 por ciento si tiene un amigo que ha desarrollado obesidad. Las probabilidades entre familiares y esposo/esposa se incrementarían también de modo significativo, un 40 y un 37 por ciento, respectivamente. Los

autores del estudio calcularon que cuando una persona gana 7,7 kilos, su correspondiente amigo engordaría 2,3 kilos de promedio. Es como si engordásemos por ósmosis. Y que viviéramos en un ambiente que condiciona que seamos obesos y que sigamos engordando. El famoso (y reaccionario) refrán podría modificarse así: dime con quién andas y te diré qué aspecto tienes.

El artículo describe aspectos epidemiológicos sorprendentes, completamente inesperados a los que es difícil darles la bienvenida, sobre el exceso de peso. Como ocurre con las familias de los fumadores, que pueden sufrir los efectos nocivos del tabaco, de forma pasiva, solo por vivir cerca de alguien que consume cigarrillos, podría haber obesos que lo son por proximidad. Una conclusión extrema y con unas implicaciones extraordinarias. Y si las tesis del artículo son ciertas, son malas noticias para los ciudadanos, porque hemos de recordar que, además de la relación del cáncer con muchas otras enfermedades, cada vez es más evidente que la obesidad podría ser un factor de riesgo para padecer cáncer.

Existen pruebas de que el aumento de la grasa corporal está asociado a un mayor riesgo de cáncer; los estudios que establecen esta conexión están basados en observaciones correlativas y que deben ser tomadas con cautela porque no son pruebas irrefutables. Por ejemplo, obesos y delgados pueden ser diferentes en otras muchas cosas que su peso, como en la predisposición genética al cáncer. Esta y otras diferencias, y no la grasa, o además de la grasa, podrían explicar el mayor riesgo de tumores en pacientes obesos.

A pesar de los aspectos que diferencian a una persona de otra, un informe del World Cancer Research Fund aseguró que la obesidad es uno de los factores que, tomado de forma individual, constituye un riesgo para tener cáncer. El informe, basado en un análisis de más de siete mil casos, ofrece pruebas

convincentes de que tanto ciertos alimentos como la obesidad se relacionan con el cáncer, y propone varias recomendaciones para ayudar a prevenirlo que incluyen: mantener un peso saludable, treinta minutos de ejercicio diario, limitar el consumo de carne roja, abstenerse del alcohol y evitar comer carnes procesadas. La mayoría de estas medidas, como todos sabemos, siguen ahí y son probablemente necesarias para que una persona goce de buena salud.

Yo he luchado, y lucho contra el sobrepeso. Llevo una vida sedentaria, paso muchas horas escribiendo artículos, becas, libros (esa es mi excusa...). Y ahora padezco de diabetes mellitus tipo 2. A raíz del diagnóstico me motivé para perder peso, pero es complicado mantenerlo. No es difícil para mí, es difícil para todos aquellos que lo intenten. Recientemente se ha demostrado que un fármaco contra la diabetes, llamado en Estados Unidos Ozempic, no solo tiene un efecto antidiabético, sino que ayuda a la pérdida de peso. Aún no lo he tomado, pero se agota con rapidez en las farmacias porque la gente lo toma para adelgazar, y en algunos sitios los diabéticos están teniendo problemas para conseguir su medicamento. Así que todo el mundo quiere perder peso, pero no es tarea fácil. Como dijo alguien alguna vez: todos queremos ir al cielo, pero nadie quiere morir para conseguirlo. Tomar Ozempic, por otro lado, no está exento de riesgos.

Por supuesto, si se demostrase de modo inequívoco que la normalización del contenido de grasa en una persona obesa disminuye el riesgo de padecer cáncer, esto tendría gran importancia para la salud de un alto porcentaje de la población. Supondría que la aparición de tumores podría retrasarse o evitarse si se mantuviese el peso ideal. Es increíble pensar que bastaría con esto para disminuir el riesgo de sufrir cáncer. Sería fantástico. Y no cabe duda de que la obesidad, sobre todo si forma parte del síndrome metabólico, es un factor

de riesgo para muchas otras enfermedades, incluyendo las cardiovasculares. Así que perder peso es recomendable de todos modos.

Hablamos de «síndrome metabólico» cuando concurren en la misma persona una serie de factores como: la resistencia a la insulina, el aumento anormal de los niveles de azúcar en la sangre, el sobrepeso, los niveles elevados del colesterol sanguíneo y la hipertensión arterial. La obesidad y el cáncer, por supuesto, tienen un notorio estigma social, algo que no ocurre con casi ninguno de los otros componentes del síndrome metabólico como el colesterol o tener la tensión alta, que nunca suelen ser consideradas —y no deben serlo— signos de fracaso personal, falta de disciplina, pereza o holgazanería.

La asociación de obesidad y cáncer constituiría un motivo más para cuidarnos, para estar en forma, para vigilar qué y cuánto comemos, para ir definitivamente al gimnasio, practicar tablas de ejercicio, salir a caminar cada día —«pasea al perro cada tarde, aunque no tengas perro», reza el mantra de una agencia de prevención de la obesidad— y llevar una vida más sobria, alejada del consumo de alcohol, los banquetes de carne roja y el exceso de dulces y golosinas.

Volviendo a la serie de televisión y al artículo científico, es posible que a partir de ahora decidir cómo vivir deje de ser una opción personal para convertirse en una obligación social. Podría ser que tengamos que estar en forma para conseguir que otros lo estén. ¿Sería esto aceptable? ¿Sería lícito que los servicios de salud o la sociedad en su conjunto nos forzaran a perder peso por el bien común, como ha ocurrido con el tabaquismo? A los fumadores, admitámoslo, se les ha ido acorralando poco a poco, dejándoles cada vez menos espacio para fumar en aviones, hospitales, restaurantes, parques y aeropuertos.

Como ocurre con el tabaco, que produce un sinnúmero de

enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer, el costo de la obesidad en el sistema médico es muy elevado. Si finalmente se demuestra que los obesos tienen más riesgo de padecer cáncer, la mesa estaría servida —perdonen la expresión— para que el Gobierno, siempre atento a su presupuesto de salud, ofrezca primero e imponga después medidas destinadas a obligar a que el ciudadano —literalmente— se apriete el cinturón y evite convertirse en un gasto, innecesario y prevenible, y deje de mantener la pandemia contagiando a familiares y amigos. ¿Nos esperan medidas destinadas a conseguir dietas obligatorias, campañas publicitarias contra la obesidad y el consejo médico del tratamiento estricto, así como el aumento de los impuestos en productos que generan obesidad y no aportan calidad a la alimentación?

Normalmente recomendada para otros problemas —como el alcohol y el tabaquismo—, la promoción de la abstinencia tomaría vida enseguida. Tiene sus ventajas: es barata, se basa por lo general en datos proporcionados por estudios científicos y, en muchas ocasiones, es apoyada por las religiones —el cristianismo y el islam son solo dos ejemplos en los que, de un modo u otro, apoyan cuando no obligan al ayuno—. La historia nos enseña que, ya en el Renacimiento, se creía que una drástica disminución en la ingesta de alimentos conseguía alargar la vida. La ciencia ha mostrado interés por esta epicúrea hipótesis y varios experimentos en el laboratorio han confirmado que una dieta baja en calorías prolonga la longevidad de los roedores.

Las medidas para recomendar la dieta se verán complementadas con la abstinencia estricta de alimentos cuyo consumo se relacionen con la obesidad y el cáncer. Para estos productos «tóxicos» se podrían crear etiquetas con advertencias draconianas, como las que llevan los paquetes de tabaco.

Esperemos que tarde mucho en aparecer una etiqueta fosforescente pegada en la mismísima pata negra avisándonos del riesgo que conlleva el jamón. ¿Existirá una ley seca para los embutidos y la pizza? ¿Impedirán las autoridades que los restaurantes presenten platos como la fabada o el cocido madrileño? ¿Veremos el chocolate con churros relegado a tugurios clandestinos? ¿Y prohibirán la exhibición en la televisión pública de películas de directores obesos o con un reparto de actores con sobrepeso? ¿Qué pasará con Lizzo? ¿Billie Elish? ¿Censurarán los versos de Quevedo «yo en mi pobre mesilla quiero más una morcilla que en el asador reviente»?

Sabemos que un Gobierno nos puede cambiar la cultura. La reeducación institucional, y bien intencionada—como ha ocurrido con el tabaco o las drogas—, no solo es posible, sino que puede ser muy efectivo. Nos asignarán calculadoras —ya hay quien las lleva o quien se sabe el número de calorías que tiene cada alimento y particularmente el número de gramos de carbohidratos— para computar las calorías cuando estemos en un restaurante, una pastelería, un bar o un café.

La primera vez que comprobé esa tendencia fue con mi primer jefe de servicio en Houston, Victor Levin, el padre de la quimioterapia múltiple para tumores cerebrales malignos. Victor, y aún más su mujer, contaba las calorías con una pequeña calculadora. Me acuerdo una vez en que entramos en una heladería y la visita no aguantó ni dos cálculos. Cuando les invitamos a casa a comer, huyeron de los embutidos y de la tortilla de patatas como si estuviesen envenenados. Y de postre, solo café, gracias. Victor, un genio, no solo vigilaba la dieta, sino que hacía ciclismo, sabía cuidarse; ahora tiene más de ochenta años y acaba de escribir y publicar su autobiografía.

En un mundo donde el Gran Hermano nos controla la dieta, tendremos un refuerzo positivo si acabamos el día por debajo

de las mil quinientas calorías. Será una recompensa o una penalización real, como quitarnos puntos del carnet de conducir o darnos un respiro en la declaración de impuestos si aportamos pruebas de que hemos seguido la dieta de modo estricto durante un año, o nos adelantarán las visitas al médico. Quizá letreros de neón o incluso brillantes y espectaculares hologramas en las calles —como en *Blade Runner*—, mostrando lo malas que son algunas comidas y lo saludables y deliciosas que son otras, nos ayuden a olvidar o superar las señales químicas del hambre y la necesidad. Y la liberación de dopamina, promovida por las campañas publicitarias, conseguirá que finalmente miremos con cariño las ensaladas.

Otro asunto es que no todos los países podrían poner en marcha esas campañas ni ofrecer alternativas sanas a sus ciudadanos. El informe del World Cancer Research Fund reconoce que las medidas para prevenir la obesidad no están al alcance de todos. Una buena dieta, combinada con varias horas de ejercicio moderado a la semana, tiene efectos físicos y psicológicos muy beneficiosos, desde sentirnos más ágiles hasta aumentar nuestra autoestima y permanecer jóvenes más tiempo. Estas disposiciones, se sabe con certeza, disminuyen el riesgo de cáncer y de muchas otras enfermedades que podrían ser aún más terribles, como las embolias cerebrales.

De todos modos, los conocimientos proporcionados por la ciencia nunca deben ser utilizados para discriminar, y menos para censurar o señalar con el dedo. Los Sancho Panzas y sus amigos los don Quijotes deben poder sentarse a la misma mesa para compartir un vaso de buen vino, un tarugo de pan y un trozo de queso, y a comer perdices y ser felices. Al fin y al cabo, una pandemia de gente exclusivamente centrada en cuidar su físico acarrearía otra serie de problemas, quizá más graves que la obesidad.

Las causas de cáncer en la vida laboral son también muchas e

incuestionables. Marie Curie y su marido hicieron importantes descubrimientos en el campo de la radioactividad. La física y química está considerada una de las mejores científicas de todos los tiempos y un ejemplo a seguir por las personas que se dedican (que nos dedicamos) a la investigación científica. Marie Curie ganó el Premio Nobel en dos ocasiones, y eso a pesar de la misoginia rampante de los galardones suecos en aquellos momentos.[19] Mi mujer, Candelaria, es una gran fan de Marie Curie y nuestra biblioteca en casa contiene probablemente todas las biografías de la científica que se han publicado en español e inglés. Marie Curie murió en 1934, cuando tenía sesenta y seis años, y la causa de su fallecimiento fue un tipo de cáncer de la sangre que pudo haber sido una anemia aplásica o una variedad de leucemia. Su enfermedad pudo deberse a la exposición a los rayos X durante la guerra, donde participó como voluntaria para practicar las radiografías que ayudaban a los médicos a localizar, entre otras cosas, el lugar de las fracturas óseas y el emplazamiento anatómico de las balas y la metralla, pero es más probable que se debiera a sus experimentos con la radioactividad. Décadas de exposición a este carcinógeno físico le habían hecho enfermar de un proceso crónico que le acarreaba fatiga y también cataratas. La eminente científica se negó siempre a admitir que su trabajo pudiese ser la causa de sus molestias, y sus biógrafos están convencidos de que, aunque hubiese sabido con certeza que sus experimentos eran la causa de su enfermedad, no hubiese abandonado sus proyectos.

Su hija, otra física excepcional que también ganó el Premio Nobel, Irène Joliot-Curie —Joliot era el apellido de su marido —, participó con ella en las unidades de rayos X durante la guerra y después continuó junto con su esposo el trabajo de sus padres sobre radioactividad. Ella también falleció de leucemia. Otro dato que confirma que la causa del cáncer fue la

exposición continua a la radiación, y no un cáncer hereditario: su marido murió también de leucemia.

El conocimiento sobre las causas de cáncer nos provee de las herramientas para poder prevenirlo. La prevención del cáncer podría acabar con una gran mayoría de ellos, quizá el 50 por ciento. En un artículo publicado en 2022 en la revista *The Lancet* sobre los factores de riesgo de cáncer y titulado «La carga mundial de cáncer atribuible a los factores de riesgo, 2010-19: un análisis sistemático para el Estudio de la Carga Mundial de la Enfermedad 2019», se concluye que:

> Los principales factores de riesgo que contribuyen a la incidencia mundial de cáncer en 2019 fueron los relacionados con la conducta de los ciudadanos, mientras que los factores de riesgo metabólicos fueron los que experimentaron los mayores aumentos desde 2010 a 2019. La reducción de la exposición a estos factores de riesgo modificables disminuiría la mortalidad debida a cáncer en todo el mundo.

¿Por qué es importante este estudio? ¿Por qué debe tenerse en cuenta por políticos y administradores de la salud (además del personal sanitario)? Esta investigación demuestra, por primera vez a nivel mundial, que el cáncer sigue siendo un importante desafío para la salud pública, y no solo eso, sino que se trata de un problema que está creciendo en magnitud en todo el planeta. No estamos terminando con el cáncer; cada vez hay más.

El estudio destaca que muchos de los factores de riesgo que contribuyen de forma importante a la mortalidad por cáncer y a la discapacidad relacionada con él en todo el mundo pueden modificarse mediante cambios en la conducta de los ciudadanos o acciones de las administraciones gubernamentales. De hecho, según este estudio, la ciudadanía y los gobiernos ya poseen recursos necesarios para conseguir que

el problema del cáncer se reduzca prácticamente a la mitad.

El artículo también pone de manifiesto, otra vez, que la contribución de los factores de riesgo depende del entorno, así que deberían adoptarse medidas específicas dependiendo del grupo de población que está expuesta a estos factores. Esta actitud debería entenderse como parte de los esfuerzos integrales de control del cáncer y debe ser coordinada con otras medidas como el tratamiento y el apoyo social y psicológico a los pacientes.

En este estudio se ha constatado que cinco millones de muertes (el 45 por ciento de todas las muertes por cáncer en un año; el 50 por ciento por cáncer en hombres y el 36 por ciento por cáncer en las mujeres) podrían evitarse. Y ¿cuáles son los principales factores de riesgo que pueden ser modificados? No ha habido muchas sorpresas. No necesitamos casi ni que nos las digan. Las conocemos de sobra. Ahí van:

- Tabaquismo.
- Consumo de alcohol.
- Obesidad.
- Relaciones sexuales de riesgo.

Los cuatro factores son archiconocidos. La obesidad ya no debería sorprender a los lectores de este libro, y todos recordamos que la infección por el virus del papiloma humano, contagiado por relaciones sexuales, tiene relación con el cáncer de útero en las mujeres y otros tumores en hombres y mujeres. Lo interesante y grave es que, a pesar del conocimiento popular de lo perniciosos que son estos hábitos y que se relacionan con el riesgo de sufrir cáncer, desde 2010 a 2019 las muertes por cáncer atribuibles a estos factores de riesgo aumentaron en un 20 por ciento. Y el mayor aumento en la incidencia y prevalencia de los factores de riesgo fue el de la obesidad y el síndrome metabólico.

Aunque algunos casos de cáncer sean muy difíciles o

imposibles de prevenir, los gobiernos deberían trabajar con una mayor dedicación e intensidad para crear un entorno que minimice la exposición de los ciudadanos a los factores de riesgo de cáncer conocidos. Y eso debe ser así porque resulta rentable. De hecho, la prevención primaria, es decir, la prevención del desarrollo de un cáncer, es una estrategia especialmente rentable desde el punto de vista económico, ya que la terapia del cáncer, y sobre todo en este momento de nuevas y sofisticadas tecnologías, es extraordinaria e injustamente cara en muchos países del mundo. Y no olvidemos que la invalidez producida por el cáncer supone una carga social y económica muy alta.

Es preciso repetir que el principal factor de riesgo en los varones en términos de discapacidades atribuibles al cáncer es el tabaco, y que los siguientes factores de riesgo en 2019 fueron el consumo de alcohol y la dieta, a los que ahora se ha unido la contaminación atmosférica.

Como puede deducirse con facilidad de todo ello, a nivel mundial el cáncer más letal debido a un factor riesgo, en 2019, fue el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón. A continuación se sitúan el cáncer de colon y recto, el cáncer de esófago y el cáncer de estómago en los hombres, y el cáncer de cuello uterino, el cáncer de colon y recto y el cáncer de mama en las mujeres.

Las muertes causadas por el cáncer y las atribuibles al cáncer tendieron a ser mayores en los hombres que en las mujeres, con la excepción de los tipos de cáncer que, como el de mama, el de útero o el de ovario, ocurren predominante o únicamente en las mujeres.

La sociedad debe implementar medidas para proteger al ciudadano, aunque a veces sea de sí mismo (eso sí, sin imposiciones draconianas). Hay maneras de disminuir la incidencia del cáncer y debemos prestarles atención. No

caigamos en el pesimismo de aquel cirujano que pensaba que el mayor factor de riesgo para tener cáncer de mama es tener pechos. No podemos mejorar nuestra genética, pero sí cambiar nuestros hábitos.

Todo es relativo, como estamos viendo en cada capítulo de este libro, pero los científicos y epidemiólogos están estableciendo consensos en cuáles son las mejores estrategias y comportamientos para disminuir el riesgo de enfermar de cáncer. ¿Demasiado bueno para ser verdad? En la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard piensan que hasta el 75 por ciento de las muertes por cáncer en Estados Unidos (y los datos son aplicables a España) pueden prevenirse. Y no se trata de cien consejos, ni de cincuenta, son solo una decena y fáciles de entender y memorizar. No cojas lápiz ni papel, solo relájate y lee. Si tienes dudas sobre alguno, léelo en voz alta (a mí me funciona) y lo entenderás mejor.

Primero. No olvides de «vitaminarte». No es un axioma, pero existen indicios de que la vitamina D podría ayudar a reducir el riesgo de algunos tumores. Lo importante es que la dosis diaria de vitamina D que se recomienda se sitúa por encima de las 800 UI (unidad internacional) al día, y esta dosis es imposible de alcanzar sin tomar suplementos. Así que toma vitamina D y quizá disminuyas tu riesgo de tener cáncer. Durante la pandemia, debido al confinamiento, una gran parte de la población sufrió déficit de vitamina D.

Segundo. Mueve el esqueleto. Cada vez está más claro que la obesidad (y el síndrome metabólico, en el que la obesidad se une a la diabetes y al exceso de colesterol, por ejemplo) aumenta el riesgo de muchas formas de cáncer. Una frase que se está poniendo de moda entre los oncólogos es que el sedentarismo es el nuevo tabaquismo. Un estudio del año 2022 publicado en el *British Journal of Sport Medicine* indica que

hacer ejercicio disminuye el riesgo de cáncer. Estas son las conclusiones de Leandro García y colegas:

> Nuestros hallazgos sugieren un riesgo sensiblemente menor de mortalidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer por el equivalente a 75 min/semana o menos de actividad física aeróbica de intensidad moderada (es decir, la mitad de los niveles mínimos recomendados). Una de cada diez muertes prematuras podría haberse evitado si todo el mundo hubiera realizado, aunque solo fuera la mitad del nivel de actividad física recomendado.

Hacer ejercicio podría protegerte del cáncer, aunque no perdieses peso. También es importante dormir mucho y bien.

Tercero. No te lo vas a creer: no fumes. Punto.

Cuarto. Vigila lo que comes.

Si ves una película mientras bebes un litro de Coca-Cola y comes un kilo de palomitas, no te estás respetando a ti mismo. Si desayunas un litro de café con leche bien azucarado y tres donuts, podrías estar quitándote días de vida. Las carnes rojas aumentan el riesgo de cáncer y el consumo de vegetales y frutas lo disminuye.

No bebas alcohol. Nada. Ni una gota. ¿En serio? En serio, y quien diga lo contrario está engañando, queriendo o sin querer. Y si decides beber, no te engañes, acepta primero que ni una sola gota es buena, y luego ejerce tu libertad.

Quinto. Una cosa más difícil: comprueba si en casa hay radón residencial, que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. El Centro Nacional de Salud Ambiental de Estados Unidos informa que

> el radón causa veintiún mil muertes por cáncer de pulmón cada año. El radón es la principal causa ambiental de cualquier tipo de cáncer. Es la segunda causa principal de cáncer de pulmón, después de fumar. Las personas que fuman y están expuestas al radón tienen un riesgo

> diez veces mayor de presentar cáncer de pulmón por exposición al radón en comparación con las que no fuman y están expuestas a los mismos niveles de radón.

Y según un informe del Ministerio de Sanidad español, publicado en 2021 y firmado por Mónica Pérez Ríos y colegas:

> El radón participa en el 3,8 por ciento de todas las muertes por cáncer de pulmón a nivel nacional. Sin embargo, el impacto en la mortalidad es muy desigual en función de la Comunidad Autónoma de residencia. Las Comunidades Autónomas con mayor mortalidad por cáncer de pulmón atribuida al radón son Galicia y Extremadura, con el 7 por ciento de todos los fallecimientos por cáncer de pulmón. La mayor parte de los fallecimientos por cáncer de pulmón debidos a la exposición al radón ocurren en fumadores y exfumadores. La corrección de la exposición al radón por la altura de la vivienda atenúa de forma importante la mortalidad atribuible al radón y debería ser considerada en todo estudio que pretenda cuantificar el impacto de la exposición al radón en la mortalidad atribuible por cáncer de pulmón.

Sexto. Y otra medida más fácil: protégete de la radiación ultravioleta de la luz solar. Y una buena noticia: ni las radiaciones electromagnéticas de las líneas eléctricas de alta tensión ni los microondas ni los teléfonos móviles provocan cáncer.

Séptimo. No trabajes en ambientes que promueven el desarrollo de cáncer para evitar la exposición a tóxicos industriales y ambientales como el amianto, el benceno, las aminas aromáticas y los bifenilos policlorados. Pero no todo el mundo puede escoger dónde vivir. El Gobierno debería protegernos a todos de estos riesgos. Pero no lo hace.

Octavo. Y, por último —mi tema— cuídate de los virus. Vacúnate y protégete. La hepatitis, el VIH y el virus del papiloma humano causan cáncer. Muchas enfermedades virales

se transmiten por vía sexual o a través de agujas contaminadas.

Ahora ya lo sabes. Que no te engañen, no engañes a nadie y no te engañes a ti mismo. En tus manos está disminuir la posibilidad de que padezcas cáncer en el futuro.

9
EL CÁNCER Y LOS PREMIOS NOBEL

> La justicia de Dios es la más ridícula de todas las fábulas.
>
> ALFRED NOBEL

Los Premios Nobel son otorgados a benefactores de la sociedad. Alfred Nobel exigió que solo los científicos que hubiesen «beneficiado a la humanidad» fuesen galardonados con el reconocimiento que lleva su nombre. En ese sentido, investigar en cáncer puede colocar a muchos científicos en una sólida posición de partida para viajar a Suecia en diciembre. No puede ser de otro modo, dada la importancia médica y la trascendencia social de este tema. El cáncer cumple el requisito impuesto por Alfred Nobel. Y así ha sido. El cáncer ha sido una constante en las discusiones entre los miembros de la Academia Sueca desde el primer premio en 1901. Sin embargo, en el mundo real no hay líneas rectas ni destinos asegurados, y tampoco existe lógica en la historia, y un error en la decisión de conceder el premio en 1926 (ver más adelante) a un científico que investigaba sobre el cáncer consiguió, como si hubiese sido un potente manotazo a este campo de la ciencia, que desde entonces solo un puñado de investigadores, y muy pocas investigadoras, que han dedicado sus vidas a estudiar el cáncer hayan recibido el premio en los ámbitos de medicina y ciencias relacionadas. Las cosas, afortunadamente, han

cambiado en las últimas décadas.

En cuanto a la competición entre Europa y Estados Unidos para acelerar el progreso de la investigación del cáncer, hay que decir que, antes de la Segunda Guerra Mundial, Europa estaba claramente a la cabeza, pero que después de la guerra la inversión de las administraciones estadounidenses en este campo superó con creces a la dedicada por los países europeos. Y si al principio los avances en cirugía y radioterapia tuvieron campeones europeos, con posterioridad, la quimioterapia y la inmunoterapia se han desarrollado y vivido un primer auge sobre todo en Estados Unidos. Naturalmente, estos avances se vieron también favorecidos y reforzados en gran medida por la emigración de muchos científicos europeos, que viajaron desde una Europa empobrecida —como hizo Severo Ochoa— y del resto del mundo.

Esta mayor cantidad de recursos y del número de investigadores dedicados a esta tarea se reflejó en los Premios Nobel otorgados por la investigación del cáncer a partir de la década de 1950. Por otro lado, y arrimando el ascua a mi sardina, hay que comentar que si en la segunda mitad del siglo XX se otorgaron más premios a la investigación del cáncer, fue en parte debido al progreso en el entendimiento del papel de los virus en la generación del cáncer (los detalles, un poco más adelante) y, en paralelo, a un mejor conocimiento de la genética y la biología molecular.

La lista de Premios Nobel con «cáncer» como palabra clave en la concesión del galardón incluye solamente a once científicos. He decidido añadir algunos más, pues sus descubrimientos han tenido gran relevancia en el entendimiento de los mecanismos fundamentales que rigen el origen y la evolución del cáncer o su trabajo, a la larga, ha repercutido en el tratamiento de los tumores. La lista, en cualquier caso, no es muy larga. Comencemos por el principio,

el primer año de un siglo que llegaba cargado de esperanzas.

1901: Wilhelm Conrad Röntgen

En 1901 comenzaron a darse los Premios Nobel, y Wilhelm Conrad Röntgen fue el primero en recibir uno. Röntgen hizo el histórico descubrimiento de los rayos X durante su profesorado en la Universidad de Wurzburgo, donde publicó tres artículos científicos sobre este tema entre 1895 y 1897.

La locura y el genio podrían tener puntos en común. Y cada vez nos sorprende menos la existencia de científicos excéntricos. La biografía de Röntgen tiene aspectos que, sin ser descabellados, son chocantes; por ejemplo, no patentó sus descubrimientos y donó el dinero que le dieron por sus premios a su universidad. Esto no sería un problema, sino un acto de generosidad si no fuese porque, a pesar de sus tremendos éxitos y su fama, murió pobre. Y quiso sellar su excentricidad en su testamento, donde dejó escrito que cuanto poseía, su correspondencia científica incluida, fuese destruido.

Es bonito ver ciencia y literatura caminando juntas. Y si la historia fuese justa, el premio por los rayos X debería haber coincidido con el de Literatura para Tolstói, quizá el mejor escritor vivo del momento (y, en general, el mejor escritor de muchos otros momentos), pero el genio ruso, autor de *Guerra y paz*, nunca recibiría el galardón sueco. La Academia de San Petersburgo intentó nominarlo para un Nobel, pero, tal y como cuenta la leyenda, Tolstói frenó el proceso; según él, «ese dinero es una maldición». Una maldición de la que se libró, varios años después, Jorge Luis Borges.

¿A quién le dieron el primer Nobel de Literatura? No era un mal escritor. Pero no era Tolstói.

1908: Paul Ehrlich

Con Röntgen a la cabeza no cabía duda de que las cosas habían comenzado bien. Siete años después, el Premio Nobel de Medicina fue otorgado conjuntamente a Iliá Ilich Méchnikov y Paul Ehrlich como reconocimiento a su trabajo sobre la inmunidad. Ehrlich está considerado el «padre de la quimioterapia» porque sus descubrimientos inspiraron y aún inspiran el diseño de tratamientos para el cáncer. Este científico también postuló que el sistema inmune constantemente patrulla los organismos vivos para identificar y destruir células cancerosas (vigilancia tumoral) antes de que puedan formar tumores. Comentamos en otro capítulo que su visión política no fue tan grande como su intuición biológica, y que apoyó el papel de Alemania en el inicio de la Primera Guerra Mundial, firmando un manifiesto al que se opusieron otros científicos, entre ellos Einstein.

1926: Johannes Andreas Grib Fibiger

Política aparte, los Nobel no iban nada mal, pero en 1926 se acabó la suerte. Ese año comenzó el desastre de los premios para el cáncer. Un científico llamado Johannes Fibiger recibió el galardón «por su descubrimiento del carcinoma Spiroptera». En aquel momento, Fibiger había convencido a la comunidad científica de que un microbio, un parásito nematodo, era la causa de la mayoría de los tumores. Así que, de alguna manera, el Nobel iba dirigido a consolidar la hipótesis de que la causa del cáncer era una infección. Una hipótesis loable y con grandes implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. Lo malo fue que los estudios posteriores no consiguieron aislar la Spiroptera de ningún tumor, y los científicos del momento

tampoco pudieron reproducir las pruebas aportadas por el laureado. Al final de la investigación se llegó a la conclusión de que la teoría era errónea. Y el agente microbiológico propuesto no existía o, si existía, no jugaba ningún papel en el inicio del cáncer. Así pues, este Premio Nobel fue un error y carece de valor científico. Pero Suecia se lo tomó a la tremenda: a partir de entonces se miraría con lupa a todo candidato que investigase el cáncer, y si había la menor duda, o la percepción de que podía haber duda, se miraría hacia otro lado.

Con el paso de los años, y demostrando que todo es más complicado de lo que parece, los oncólogos e infectólogos aceptaron que algunos helmintos, como el Schistosoma, son capaces de producir cáncer. La esquistosomiasis es la segunda infección parasitaria más común en el mundo —la primera es el paludismo— con cientos de millones de pacientes infectados en África, Asia y Sudamérica. El *Schistosoma haematobium*, el agente etiológico predominante de la esquistosomiasis urinaria, es causa de cáncer de la vejiga urinaria. También hay pruebas de que el *Schistosoma japonicum* podría producir cáncer de colon y de hígado.

Estos datos son usados por algunos estudiosos para mitigar el tremendo error de Suecia. Pero la institución sueca tardó nada más y nada menos que cuarenta años (una penitencia demasiado larga, se mire como se mire) en otorgar un premio que llevase la palabra «cáncer» en el texto que resume la razón para el Nobel. Y es que a veces la reparación puede ser peor que el error.

1959: Severo Ochoa y Arthur Kornberg

Estos dos científicos ganaron ese año la partida a otros nominados como Charles Huggins (que ganaría el Nobel en

1966) y Georgios Papanicolaou. Ochoa y Kornberg —que se había formado con Ochoa y el matrimonio Cori— recibieron el premio por su descubrimiento de los mecanismos en la síntesis biológica del ácido ribonucleico y el ácido desoxirribonucleico. En realidad, el galardón fue concedido por la síntesis en el laboratorio de ARN (Ochoa) y ADN (Kornberg). Kornberg no fue nominado por la Academia Sueca, sino que Severo Ochoa insistió en que debían incluirlo. Una actitud generosa y que nos debe llenar de orgullo a los españoles. Como ahora sabemos, el premio a Ochoa fue dado por error porque el genio de Luarca nunca sintetizó el ARN. Pero este Nobel no causó sonrojo en Suecia, pues los estudios posteriores de Ochoa le harían ser merecedor del premio por el código genético en 1968, aunque nunca llegó a recibirlo. La capacidad de entender el ARN y el ADN abrió la puerta a un mejor conocimiento de las bases fundamentales del cáncer, que sigue siendo una enfermedad de los genes. Estos descubrimientos fueron considerados tan importantes que Ochoa y Kornberg recibieron el Nobel antes que James Watson y Francis Crick, que habían descubierto la estructura del ADN. Probablemente los éxitos de Ochoa y Kornberg crearon la base para otorgar este otro galardón, uno de los más famosos de la historia.

Severo Ochoa procedía de una tradición académica que fue reconocida varias veces en Suecia (esta época es conocida como la Edad de Oro de la bioquímica). El pionero de esta línea de pensamiento fue Otto Warburg (Premio Nobel en 1931), quien fue reconocido por descubrir cómo se nutren las células. Estos estudios tuvieron mucha importancia para el cáncer, porque Warburg averiguó que las células cancerosas consumen grandes cantidades de glucosa utilizando un metabolismo diferente del de las células sanas. Este mecanismo, llamado «efecto Warburg», ha vuelto a ponerse de moda recientemente debido al mayor entendimiento del metabolismo de los tumores. El

mejor discípulo de Warburg, y que ganó el Nobel antes que él (1922), fue Otto Meyerhof, quien describió cómo se utiliza la glucosa para producir energía. Meyerhof fue el maestro de Severo Ochoa, ante de que el español emigrase a Estados Unidos para trabajar en el laboratorio del matrimonio Cori, que también ganarían el Nobel en 1947.

Cuando Hitler ascendió al poder, Meyerhoff y Ochoa, que se encontraban estudiando con él en Alemania, se vieron obligados a huir del país. Sin embargo, Warburg pudo quedarse en Alemania, aunque era judío y homosexual, porque convenció a Hitler de que conocía el secreto para curar el cáncer.

1962: Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins

Como decíamos, el Nobel a la estructura del ADN está muy ligado al de Ochoa y Kornberg. Se conoce demasiado de la historia científica y de las biografías de los protagonistas de este premio como para contar lo que ocurrió. El comportamiento poco ético de Watson, tal y como él mismo confesó en *La doble hélice* (uno de los libros de divulgación de ciencia más vendidos de todos los tiempos), enturbió el asunto. Wilkins era el jefe de Rosalind Franklin, y había hecho descubrimientos fundamentales para ganar el Nobel. Rosalind, que tenía una historia familiar de cáncer, murió de cáncer de ovario diseminado en 1958. Nunca ganó el premio, aunque probablemente hubiese sido nominada si no hubiese fallecido. Uno de los *rovers* utilizados para explorar Marte fue bautizado como Rosalind Franklin en su honor. Por razones ajenas a ella misma, ha llegado a convertirse en un icono del feminismo. Watson y Crick disfrutaron de fama de *enfant terrible* y genios de la ciencia durante muchos años. Crick fue admirado hasta el

final de su vida, pero Watson cayó en desgracia debido a comentarios racistas.

1966: Peyton Rous y Charles Huggins

El Premio Nobel de Medicina de 1966 se dividió a partes iguales para reconocer el progreso en dos temas muy diferentes. Por un lado, se premió a Peyton Rous «por su descubrimiento de los virus inductores de tumores», y por otro, a Charles Huggins «por sus descubrimientos sobre el tratamiento hormonal del cáncer de próstata». Según la Fundación Nobel, en 1910, Rous extrajo material de un tumor en una gallina y lo inyectó en un ave sana. El pollo inyectado desarrolló cáncer y el investigador concluyó que las células del tumor contenían una sustancia infecciosa, un virus, que transmitía la enfermedad. Sin embargo, el estudio no se pudo replicar en mamíferos, así que se pasó por alto durante mucho tiempo. Cuando la investigación demostró que los virus pueden operar al afectar el material genético de las células germinales normales, se reavivó el interés en el descubrimiento de Rous.

Y sobre Huggins, refiriéndose al cáncer, la fundación sueca dice:

> Alrededor de 1940, Charles Huggins demostró que el curso de la enfermedad puede verse afectado por las hormonas. Si se evita la producción de hormonas sexuales masculinas mediante la castración o si se añade hormona sexual femenina, se podría contrarrestar el cáncer. El tratamiento hormonal para el cáncer de próstata ganó terreno rápidamente. Huggins también desarrolló un tratamiento hormonal para el cáncer de mama.

Huggins era divertido y en su biografía abundan las anécdotas. Una de ellas recoge que Huggins se encontraba

almorzando con un amigo cuando le avisaron de que tenía una llamada telefónica. Se levantó para ir a contestar al teléfono de la cafetería (esto ocurrió antes de los teléfonos inteligentes) y cuando regresó a la mesa cogió la servilleta de su amigo y escribió algo en ella; luego la dobló, se la pasó a su acompañante y muy despacio se levantó y salió del restaurante sin ofrecer ninguna otra explicación. Su amigo leyó el mensaje de la servilleta: «Gané ese premio». Y no supo descifrarlo. Solo cuando, terminado el desayuno, regresó a la universidad y vio el jolgorio que se había montado, se imaginó que su amigo había ganado el Nobel. ¿Quién podría comunicar la noticia de esta manera? Otra anécdota de Huggins me recuerda —quizá por el Martini, pero también por el dandismo— a las películas de James Bond o a la serie de televisión de *MacGyver*. Huggins le regaló a un amigo un destornillador de bolsillo y le entregó una lista de los cien usos que tenía la pequeña herramienta. Esa noche, ambos estaban juntos en una fiesta elegante en la que se encontraban los directores de la universidad. Su amigo estaba hablando con uno de esos directivos cuando Huggins se acercó y le preguntó si tenía el regalo de cumpleaños, y le pidió verlo. La autoridad universitaria presente tomaba un Martini con una aceituna, que se había desprendido del palillo, y se había hundido en el fondo de la copa. Huggins tomó el destornillador, pinchó la aceituna y se la comió. Luego se volvió hacia su amigo y le dijo: «¡Este es el uso ciento uno!». Estas dos anécdotas han sido recopiladas por la Asociación Americana de Urología en su Centro de Historia de la Urología, que considera a Huggins uno de los grandes urólogos de todos los tiempos.

1975: Renato Dulbecco, David Baltimore, Howard Martin Temin

El Premio Nobel de Medicina de 1975 fue otorgado por los descubrimientos sobre la interacción entre los virus tumorales y el material genético de la célula. Después de que Peyton Rous demostrase que ciertos virus pueden causar cáncer, Renato Dulbecco y sus colegas dieron el siguiente paso y, según lo referido en su nominación para el Nobel, demostraron durante la década de 1950 que el material genético del virus se incorpora a los genes del organismo huésped. Los genes de las células infectadas, que en parte son construidos por el virus, pueden causar un crecimiento anormal dentro del organismo. Los estudios de Dulbecco se concentraron en los virus tumorales con ADN como material genético, pero finalmente también demostraron ser fundamentales para el descubrimiento relacionado con los virus con ARN como material genético.

Después de que Renato Dulbecco descubriera que los virus que causan tumores funcionan incorporando sus ácidos nucleicos a las células huésped, David Baltimore y Howard Temin, de un modo más o menos independiente, descubrieron, según la Fundación Nobel, que

> los virus con genomas que consisten en ARN pueden insertarse en el 15 pt de las células huésped. Esto se lleva a cabo a través de una enzima conocida como «transcriptasa inversa». El descubrimiento de que la información en el ARN se puede transferir al ADN significó que la regla generalmente aceptada de que la información genética solo se transfería en una dirección, del ADN al ARN, a la proteína, tuvo que modificarse.

El dogma central de la biología molecular estipulaba que del ADN procedía el ARN, y del ARN, la proteína. Este Premio Nobel acabó con el axioma. Los herejes tenían otra vez razón. Los descubrimientos de Baltimore y Temin fueron también clave para descubrir cómo funcionan los retrovirus en enfermedades como el sida y, a la larga, dieron lugar al

desarrollo de los primeros medicamentos cuya diana es la enzima transcriptasa inversa descubierta por ellos. Y es historia que Temin fue el primero en visualizar mentalmente este mecanismo, pero que las pruebas experimentales fueron proporcionadas por Baltimore, quien también dirigió, a distancia, los experimentos de Temin, y por eso forma parte también él de la historia de la medicina. Baltimore es un caballero de la ciencia y de la vida. Y era el presidente de Caltech cuando mi hijo cursaba sus estudios universitarios allí. Un doble orgullo.

1988: James W. Black, Gertrude B. Elion y George H. Hitchings

El Premio Nobel de Medicina de 1988 fue otorgado a estos investigadores «por sus descubrimientos de principios importantes para el tratamiento farmacológico». Entre los fármacos que descubrieron Hitchings y Elion están los compuestos, llamados análogos de la purinas y pirimidinas, que son componentes esenciales del ADN y del ARN. Estos compuestos iniciales derivaron en la producción de fármacos como la 6-mercaptopurina y la thioguanina, que actúan contra las leucemias.

1989: J. Michael Bishop y Harold E. Varmus

El año que Camilo José Cela ganó el Nobel de Literatura, y se llevó a medio pueblo a Estocolmo, y el Dalai Lama, el de la Paz, dos científicos norteamericanos obtuvieron el Nobel de Medicina por su descubrimiento del origen celular de oncogenes retrovirales. Sus trabajos siguieron la línea de Rous y Baltimore y Temin, y abrieron la puerta a los descubrimientos

de los oncogenes humanos como la proteína Ras descubierta por Robert Weinberg, Michael Wigler y Mariano Barbacid. La fundación sueca explicó así los fundamentos del premio de Bishop y Varmus:

> El crecimiento, la división y la muerte de las células vivas están regulados por sus genes. Si estas funciones están desequilibradas, se pueden formar tumores. Una de las razones de esto puede ser la incorporación de genes de virus en los genes de las células huésped. A mediados de la década de 1970, Michael Bishop y Harold Varmus descubrieron genes de virus que pueden causar cáncer. Sin embargo, también encontraron que estos llamados «oncogenes» no procedían originalmente del virus, sino de células normales, y que estas se habían incorporado al virus. Por lo tanto, un cáncer puede ocurrir por la activación de los propios genes del organismo, por ejemplo, mediante una mutación.

Michael Bishop, que escribió un libro narrando su experiencia que se tituló *How to Win the Nobel Prize* [*Cómo ganar un Premio Nobel*], fue el mentor científico de Victor Levin, jefe del servicio de neuroncología del M. D. Anderson, y quien nos contrató a mi mujer y a mí. Levin, muy influenciado por Bishop, quería que trabajásemos en Src, la versión humana del oncogén descubierto por Varmus y Bishop, pero no consiguió convencernos, aunque sí que comenzamos trabajando con virus.

Hace poco (2022) vi a Levin en un congreso de tumores cerebrales y le comenté que lamentaba que nunca hubiésemos trabajado en Src. Él me respondió que estaba convencido de que Src sería una diana excelente para un segundo fármaco contra gliomas que complementase los efectos del primer fármaco. Lo miré con una pregunta en la mirada. Y él me contestó: «¡Claro que todavía tenemos que encontrar el primer fármaco!». Los dos nos reímos con ganas.

He estado con Varmus en muchos congresos científicos y soy testigo de que él constituye una prueba sólida y magnífica de que existen seres humanos con un coeficiente de inteligencia muy superior a la media. Varmus es inteligencia pura en estado bípedo.

Es razonable pensar que el Nobel a Bishop y Varmus probablemente sentó precedente e impidió así que hubiese premio para Barbacid por su participación en el descubrimiento de Ras. En el tratamiento del cáncer, por el momento, el descubrimiento de Ras, un oncogén que puede usarse y se usa como diana para diversos tratamientos, tiene una relevancia mayor que el hallazgo de Src, pero es razonable pensar que, sin el primero, quizá se hubiese tardado mucho en llegar a clonar el segundo.

2008: Harald zur Hausen

Este premio le fue otorgado al científico alemán por su descubrimiento de los virus del papiloma humano que causan cáncer de cuello uterino. La Fundación Nobel señala:

> Harald zur Hausen demostró en 1983 que el cáncer de cuello uterino en humanos es causado por ciertos tipos de virus del papiloma (virus de las verrugas), cuyos genes se incorporan al ADN de las células huésped. Este descubrimiento permitió desarrollar una vacuna contra el cáncer de cuello uterino, que era el segundo cáncer más común en las mujeres.

Conocí al profesor Hausen en Heidelberg cuando organizó un simposio de virus y cáncer y tuvo la amabilidad de invitarme a dar una charla. Me sorprendieron su agudeza intelectual y su bonhomía. A él, en cambio, no le sorprendió nada, y creo que incluso le agradó, que propusiera curar una enfermedad

causada por un virus con otro virus. Un clavo saca otro clavo, supongo que pensó.

2009: Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak

Estos tres científicos recibieron el Nobel por el descubrimiento de cómo los telómeros y la enzima telomerasa protegen los cromosomas. El caso es que la investigación sobre la enzima telomerasa, que permite que los cromosomas envejezcan más lentamente, ha sido dominada por un grupo de mujeres geniales. Según la Fundación Nobel, el premio se debió a las siguientes razones:

> Los genes de un organismo se almacenan dentro de las moléculas de ADN, que se encuentran en los cromosomas dentro de los núcleos de sus células. Cuando una célula se divide, es importante que sus cromosomas se copien por completo y que no se dañen. En cada extremo de un cromosoma se encuentra una tapa o telómero, como se le conoce, que lo protege. En 1980, Elizabeth Blackburn descubrió que los telómeros tienen un ADN particular. En 1982, esta investigadora, junto con Jack Szostak, demostró que este ADN evita que los cromosomas se descompongan. Además, Blackburn y Carol Greider descubrieron la enzima telomerasa, que produce el ADN de los telómeros, en 1984.

Otro de los protagonistas de este asunto fue Ronald DePinho, que desarrolló animales transgénicos para el estudio de la telomerasa en el envejecimiento y el cáncer. DePinho fue presidente del M. D. Anderson entre 2011 y 2017. En España, este premio tiene especial relevancia porque María Blasco, otra mujer y directora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas CNIO, hizo el posdoctorado con Carol Greider en el Cold Spring Harbor Laboratory, después de que esta hiciera

los experimentos que acabaron mereciendo el Nobel.

2015: Paul Modrich, Tomas Lindahl y Aziz Sancar

El Premio Nobel de Química de 2015 fue otorgado conjuntamente a estos tres científicos «por estudios sobre los mecanismos de la reparación del ADN». Estos descubrimientos permitieron entender algunas de las causas del cáncer y, de ese modo, pusieron las bases para el desarrollo de nuevos tratamientos para los tumores.

Conocí a Paul Modrich en la Universidad de Duke, donde acudí a una de sus clases magistrales, y después cené con él. Fue superinteresante entender cómo la biografía científica y su trabajo estaban conectados, de forma más o menos indirecta, con Severo Ochoa. Paul trabajó en el laboratorio abierto por Arthur Kornberg en la Universidad de Stanford. Así que los conocimientos sobre el ARN de Ochoa y sobre el ADN de Kornberg sembraron la semilla de otro Premio Nobel más de medio siglo después. La sombra del científico asturiano es alargada y abarca muchos años de la historia de la ciencia internacional y del desarrollo de la biología molecular en España.[20] Kornberg también generó su propia herencia, porque un hijo suyo acabó mereciendo también el Premio Nobel.

2018: James P. Allison y Tasuku Honjo

Este es el Premio Nobel de Medicina a la inmunoterapia del cáncer y los ganadores se lo llevaron por descubrir un tratamiento basado en eliminar la inhibición de la inmunidad que realizan los tumores. En los fundamentos para este premio,

la fundación sueca comenta:

> El cáncer mata a millones de personas cada año y es uno de los mayores desafíos de salud de la humanidad. Al estimular la capacidad inherente de nuestro sistema inmunitario para atacar las células tumorales, James Allison y Tasuku Honjo han establecido un principio completamente nuevo para la terapia contra el cáncer. En 1994-1995, Allison estudió una proteína conocida que funciona como un freno para el sistema inmunitario. Se dio cuenta del potencial de liberar el freno y, por lo tanto, activar nuestras células inmunitarias para atacar los tumores. Luego desarrolló este concepto en un nuevo enfoque para el tratamiento de pacientes.

Y también:

> En 1992, Honjo descubrió una proteína en las células inmunitarias y, después de una cuidadosa exploración de su función, finalmente demostró que funciona como un freno para el sistema inmunitario. Las terapias basadas en su descubrimiento demostraron ser sorprendentemente efectivas en la lucha contra el cáncer.

Este Premio Nobel conmemora la última revolución en el tratamiento del cáncer, la inmunoterapia, un tema al que dedicamos amplio espacio en varios capítulos de este libro. No puedo enfatizar lo suficiente la influencia que mi colega en el M. D. Anderson ha tenido sobre mi trabajo y el de mi mujer.

2019: William Kaelin

William Kaelin ganó el Nobel diecinueve años después de publicar un artículo en la revista *Science* donde resumía sus estudios sobre una proteína llamada VHL, un sensor del oxígeno. Su trabajo es importante porque los tumores no pueden sobrevivir sin el oxígeno, que les llega desde los vasos

sanguíneos. Sin oxígeno, los tumores no pueden crecer. Los descubrimientos de Kaelin han abierto nuevas posibilidades para inventar o descubrir nuevos fármacos que tengan por diana la formación de vasos en los tumores como respuesta a la falta de oxígeno. Una de las aplicaciones prácticas de sus hallazgos sería la producción de tratamientos que impidiesen la formación de vasos sanguíneos en los tumores, impidiendo así que el oxígeno llegue a las células del cáncer.

Como conté en una tribuna para el diario *El País*, conocí a Kaelin justo después de que volviese de recoger el Nobel y me explicó interioridades sobre la ceremonia. Su viaje a Suecia «fue fabuloso». Como buen científico, Kaelin no estaba acostumbrado a que le obligasen a dedicar tiempo a maquilladoras, peluqueras y manicuristas que incluso llevaron a cabo protocolos de depilación de cavidades... Me dijo que parecía que, para las monarquías europeas, los estadounidenses eran todavía individuos en vías de civilización. Con todo, el premio no tiene para él un significado demasiado importante. Y eso muestra su grandeza de miras (yo tampoco creo en los premios en ciencia: nunca están todos los que son, y a veces están los que no son). «El auténtico premio —me dijo— sería encontrar la cura para el cáncer y en particular para los tumores cerebrales». Para él esta misión es personal. Su primera mujer falleció de un tumor cerebral y Kaelin pidió que en su entierro se hiciesen donaciones para curar el cáncer, en lugar de mandar flores. Él y su mujer habían comentado mucho la posibilidad, cada vez más posible, de ganar el Nobel. Pero cuando ella falleció, el galardón dejó de interesarle: «Iba a ser una experiencia amarga recibirlo sin ella».

Kaelin ha explicado también cómo recibió la noticia. Es una historia onírica, digna de un cuento de O. Henry, de Bolaño o de Borges. Y se parece al guion de *Origen*, la película de Christopher Nolan. Una noche, Kaelin soñó que lo despertaba

una llamada telefónica a las 5.55 de la mañana. A pesar de ser de madrugada, si la llamada hubiera sido de Suecia, debería haber llegado antes de esa hora, así que en su sueño el científico comprendía que, bueno, había pasado otro año sin recibir el Nobel. Quizá debido al malestar y la frustración que sentía mientras soñaba, se despertó sobresaltado. Miró la hora: no eran la 5.55, sino las 2.30. Tras comprender que todo había sido un sueño, se dio la vuelta en la cama con una sonrisa esquinada y se volvió a quedar dormido.

El teléfono sonó poco después. Alguien estaba llamando de nuevo. ¿Era en la realidad o en el sueño? Abrió los ojos, o en su sueño quien dormía abrió los ojos, y vio un número extravagante: la llamada procedía de un teléfono con demasiados números. Era, sin duda, el sueño dentro del sueño, se dijo, y decidió no despertarse. La llamada insistió hasta impedirle dormir. Era de Suecia. El sueño se transformó en euforia. Era de madrugada, pero ahora sabía que no podía dormir más. Se habían acabado los sueños, había que confrontar la realidad.

Aunque Kaelin se lo pasó muy bien en Estocolmo (me enseñó fotos en las que estaba riendo sentado con una princesa), la majestuosa ceremonia en la que los científicos pueden sentirse aristócratas por un día no le afectó demasiado. Tal vez sea verdad que los norteamericanos son demasiado casuales, demasiado naifs... La celebración tampoco le impidió pensar en su mujer y en el tumor que le quitó la vida. Tenía que volver al laboratorio y continuar su misión. Y así lo hizo.

Como he dicho antes, el lector puede encontrar más detalles sobre esta historia en «La noche antes del Nobel», que escribí para el diario *El País*, el 10 de diciembre de 2019.

Héroes que se quedaron sin oír el himno sueco

En esto de los Premios Nobel, abundando tanto el talento como abunda, muchos son los llamados y muy pocos los elegidos. Tan pocos, y a veces tan mal elegidos, que la historia de la medicina no se podría contar simplemente siguiendo el rosario de los premiados y nada más. Muchos grandes se quedaron fuera. Y algunos se lo merecieron más que quienes lo recibieron.

Entre los científicos y médicos a los que nunca llegó el honor del Nobel quiero destacar a Harvey Cushing, cuyos estudios sobre tumores cerebrales y el desarrollo de técnicas quirúrgicas llevaron a que le nominaran en una treintena de ocasiones. Y a pesar de ese elevado número, no fue suficiente para invitarlo a ir a Estocolmo. Georgios Papanicolaou es otro de los científicos nominado repetidamente (dieciocho veces) para el galardón, pero que nunca fue elegido. Su caso, podría decirse, es una cuestión de mala suerte. Los Premios Nobel suelen tener un campeón que defiende su causa en Suecia. Pero la última vez que nominaron a Papanicolaou, su «abogado», un ginecólogo sueco, falleció sin poder llegar a representarle, y así perdió a su principal apoyo antes de la decisión final. Desafortunadamente, volvió a perder. Y es que en esto de los premios muchas cosas cuentan. Y la suerte es una de ellas. Esos dos nombres, y muchos más que no mencionaremos aquí, disminuyen la relevancia histórica del Premio Nobel. Estos no son un reflejo exacto de la historia de los avances ni de las biografías de los principales científicos que colaboraron y colaboran para que, cada día, más y más pacientes puedan gozar de toda una vida después de un diagnóstico de cáncer.

10
FUERZA INTERIOR

> Durante la primera mitad del tiempo geológico, nuestros antepasados fueron bacterias. La mayoría de las criaturas siguen siendo bacterias, y cada una de nuestros billones de células es una colonia de bacterias.
>
> RICHARD DAWKINS

«¡Extra!, ¡extra!». La microbiota está en todos los titulares. No se anuncia todavía con luces de neón o pantallas gigantes en Broadway ni en la Puerta del Sol o en la plaza de Catalunya, pero no hay conversación interesante que no la incluya, ya sea en las peluquerías, en los cafés o en los programas más serios y mejor informados, y en los menos serios y más vistos, de la televisión y la radio. Señoras y señores: la microbiota está de moda. Hay quien ya come pensando en ella, quien adora al yogur griego, el kimchi coreano y la kombucha china y milenaria, y quien ingiere literal y directamente bacterias. Y todo con la esperanza de prevenir enfermedades y envejecer más lentamente.

La microbiota es el conjunto de los microbios de un hábitat particular, por ejemplo, el cuerpo humano. Ah, los microbios: nuestra auténtica fuerza interior; los superhéroes que nos protegen de los peligros de la biosfera. Ahí los tenemos,

batallando por ellos y por nosotros, defendiendo su territorio, que es el nuestro, miles de millones de bichos diminutos, invisibles, refugiados en los callejones de nuestros barrios bajos cual soldados que viviesen en las trincheras empantanadas de un reino subterráneo. Las bacterias y nosotros y el gran milagro de la simbiosis. Parásitos que nos necesitan tanto como nosotros a ellos. Comensales de nuestra dermis, pulmones, páncreas e intestinos. Un mundo secreto hasta hace bien poco y del que todavía ignoramos mucho más de los que sabemos.

Aceptamos, un poco a regañadientes, que los microbios que viven en nosotros nos hacen humanos, que sin ellos podríamos morir de enfermedades terribles. Porque las bacterias y los virus influyen en cómo funciona nuestro cerebro y tienen mucho que ver con la manera en la que se produce o se previene el cáncer. Las bacterias, a las que tememos instintiva y lógicamente, son nuestros amigos más pequeños, nuestros ínfimos aliados, y justo ahora estamos aprendiendo cómo cuidarlos y mantenerlos de nuestro lado. Porque sería peligroso que se pasasen al lado oscuro: los hongos, los virus y las bacterias pueden matarnos sin mucho esfuerzo y lo demuestran a diario.

Como advirtió Pasteur, lo infinitamente pequeño tiene un poder infinito. Los gérmenes son invisibles, pero su poder radica en la magnitud de su número. Son muchos. Sus cifras son escalofriantes. Nuestras entrañas cobijan una apabullante flora de microbios: cien billones de microbios habitan en los intestinos y en otras superficies, incluyendo la piel, y cavidades del cuerpo. Es decir, viajan con nosotros unos doscientos gramos de microorganismos. Además, si tenemos aproximadamente unos veinte mil genes humanos en nuestros genomas, poseemos cinco veces más, cientos de miles, de genes microbianos. A esos genes extraños se los denomina con el término general de «el segundo genoma». Y es que no somos

solo un cuerpo, somos también algo más: un ecosistema.

Se trata de un microbioma que viene de fuera. Llega desde la soledad y el frío, en busca del calor de un hogar. Y se proyecta desde nuestras entrañas, nuestra boca y nuestra piel hacia los objetos que nos rodean, envolviendo nuestros hogares con una niebla de puntos invisibles. En el otro extremo del misticismo, las bacterias y los virus conforman nuestra aura más real. Son la firma de nuestro territorio. Las bacterias de pomos, puertas y ventanas son las mismas de los intestinos de quienes habitan la casa. Y viajan con nosotros: la mezcla bacteriana de las superficies disminuye durante los fines de semana, si se desocupa la vivienda, y cambia cuando se mudan otros inquilinos y huéspedes. Las bacterias son nuestro grafiti particular, dan nuestra tarjeta de presentación a los vecinos y viajan con nuestro pasaporte.

En el interior de nuestros cuerpos los microbios no son huéspedes mudos ni anodinos. No son un adorno ni un capricho de la evolución. Trabajadores incansables, fábricas metabólicas que nunca cierran, producen día y noche substancias vitales como enzimas y vitaminas. Una de ellas es la vitamina K, que regula la coagulación de la sangre y está involucrada en funciones inmunológicas y metabólicas. O la vitamina B_{12}, a la que necesitan las bacterias y es imprescindible para llevar una vida sana.

Con la ocupación y protección del territorio donde viven, con la producción de substancias químicas y con su constante interacción con algunos órganos, los microbios intestinales regulan la digestión de los alimentos, participan en la prevención y progresión del cáncer y modulan la eficacia de las terapias contra los tumores. Y hay más. Una sorpresa. Algo inesperado. Las bacterias modulan nuestras habilidades cognitivas y emocionales mediante la producción de substancias —proteínas, péptidos— llamadas hormonas y

neurotransmisores, que actúan como medio de comunicación entre las neuronas y entre diferentes órganos. Es por esa producción de moduladores de las neuronas que, a la microbiota, junto a la red neuronal del intestino, que es el órgano más abundante en neuronas fuera de los hemisferios cerebrales, se la denomina el «segundo cerebro».[21] Un concepto que va más allá de ser una metáfora impactante.

Muchos de los neurotransmisores generados por el segundo cerebro tienen un efecto local: modulan el funcionamiento del intestino y se relacionan con las tareas de digestión y absorción de los elementos nutritivos de la dieta. La alteración de estos microbios produce trastornos digestivos, perturbando el funcionamiento de los intestinos y, por ende, la alimentación. Estos conceptos son fáciles de aceptar y de comprender. Son cosas del vecindario, interacciones entre vecinos. Pero hay más: las bacterias del intestino modulan tareas menos deducibles y que son extraordinariamente importantes. Por ejemplo, la flora intestinal bacteriana tiene una influencia directa en las funciones cerebrales.

Podéis pensar entonces, ¿cómo podrían las bacterias del colon modular funciones de nuestro cerebro? No parece una pregunta que pudiera tener una respuesta directa y clara. De hecho, parece imposible. A mí me pareció imposible. Y, sin embargo, cada día sabemos más sobre ello. Todo tiene que ver con cómo las bacterias procesan los alimentos y cómo las bacterias cortan, trituran y modifican los alimentos. Esta «digestión» genera substancias químicas activas a partir de ellos. Estos metabolitos bacterianos pueden actuar como mensajeros a distancia cuando pasan del intestino a la sangre, del vecindario a las mayores autopistas del cuerpo, y llegar a cualquier órgano, incluido el cerebro. Allí, en los centros que rigen la inteligencia, la conciencia y las funciones vitales, algunos de estos metabolitos favorecen la conexión entre las

neuronas y dirigen, en una u otra dirección, a los estímulos neuronales. Por esa labor, esos metabolitos en el cerebro toman el nombre de neurotransmisores.

Si el número de bacterias es enorme, el de substancias que producen también lo es. Las bacterias intestinales mantienen una producción diaria de cientos de productos neuroquímicos. Los neurotransmisores más importantes producidos por las bacterias del intestino y que cumplen funciones esenciales en las neuronas incluyen GABA, norepinefrina, dopamina, acetilcolina y melatonina. Estas sustancias son, en parte, de origen bacteriano y cooperan para regular el funcionamiento del intestino y comunicar el intestino con el cerebro y viceversa. Además, modulan los estados de ánimo, el ciclo día y noche, las respuestas orgánicas al estrés y las funciones cerebrales superiores. Las bacterias hacen posible el lema de Descartes: «pienso, luego existo».

Las plantas más bellas crecen abonadas con estiércol y en las cloacas del cuerpo humano se siembran perlas. Además de los compuestos mencionados antes, uno de los neurotransmisores más importantes producidos por la microbiota es la serotonina. Se trata de un péptido cuyas múltiples funciones incluyen la regulación de los estados de ánimo. ¿Cuánta serotonina produce el intestino? Es sorprendente —o al menos a mí nunca ha dejado de sorprenderme— saber que la microbiota produce más del 80 por ciento de la serotonina que usan las neuronas del sistema nervioso de un ser humano. Parece increíble que un neurotransmisor que tiene el potencial de regular, entre otras muchas cosas, nuestra capacidad para ser felices lo produzcan las bacterias que eliminamos con las heces cada día.

Tus bacterias *son* tu cerebro. La psiquiatría está prestando cada vez más atención a la posibilidad de regular la microbiota para tratar o prevenir estados psicológicos de todo tipo, pero sobre todo la ansiedad y la depresión. Es por esto por lo que, en

la calle, los aficionados a la biología de la psiquiatría han comenzado a usar un nuevo término para referirse al microbioma: el «psicobioma». El bioma que regula la psique. Las bacterias son los microorganismos de la mente, los microbios del alma.

La relación correcta entre nuestras bacterias y nosotros se denomina «eusimbiosis» (*eu*, significa «normal», y *simbiosis*, «cooperación»). Nuestra dieta y nuestro modo de vida, incluyendo ciertos hábitos tóxicos como el alcohol (la producción de acetato por el hígado aumenta la flora microbiana intestinal) y el tabaco (que contiene bacterias procedentes del suelo y las plantas, y genera inmunosupresión), la obesidad, el uso de los antibióticos y la toma de compuestos prebióticos y probióticos afectan a nuestro ecosistema particular y, con ello, a la salud. Nuestras rutinas diarias deberían ir orientadas, al menos en parte, a mantener esa eusimbiosis, porque ese equilibrio biológico podría significar vivir más y mejor.

El microbioma del colon ofrece varias ventajas para los investigadores biomédicos. En primer lugar, se trata de un ecosistema de fácil acceso por diferentes vías tanto mediante endoscopias como por el examen directo de las heces. Y, en segundo lugar, el bioma del intestino grueso es susceptible de manipulaciones fáciles y rápidas gracias a terapias que ya están en los laboratorios, los hospitales y el mercado. La dieta, por ejemplo, es una de las maniobras más poderosas para mantener o recuperar la eusimbiosis con nuestro microbioma. Y un elemento de la dieta especialmente importante es la fibra. Este componente dietético no puede ser digerido y se conoce entre los especialistas en microbiota como «alimento prebiótico», es decir, un alimento que estimula el crecimiento y la actividad de la flora bacteriana intestinal normal. Así que hablamos de elementos prebióticos cuando nos referimos a aquellos

alimentos que estimulan o mantienen la eusimbiosis.

¿Existe correlación entre las bacterias del intestino y el cáncer? Y si es así, ¿cómo y por qué? No parece que exista, por ejemplo, una relación de las bacterias con el cáncer de órganos como la piel o el pulmón. Y sin embargo es así. Cada vez hay un mayor número de indicios de que la microbiota participa en la prevención o formación de tumores.

Inmediatamente después del establecimiento de la teoría de los gérmenes por Pasteur —los gérmenes causan las enfermedades infecciosas—, comenzó a investigarse la posibilidad de que hubiese una conexión entre bacterias y cáncer. Y enseguida se comprobó el poder de las bacterias para destruir tumores. En 1868, William Busch informó de regresiones tumorales espontáneas en pacientes con infecciones como la erisipela. Más tarde, William Coley trató sistemáticamente a pacientes con sarcoma de huesos con bacterias inactivadas. En el momento presente, el único ejemplo de una terapia bacteriana contra el cáncer que se realiza en muchos hospitales es la administración intravesical de *Mycobacterium bovis* (terapia con BCG) para el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria. Las bacterias pueden atacar, directa e indirectamente, a los tumores.

En la otra cara de la moneda están los estudios que han establecido que ciertos patógenos están involucrados en la carcinogénesis. El *Helicobacter pylori* y el virus del papiloma humano son la causa de ciertos tumores, como el de estómago o el de útero, respectivamente. En otros casos, en condiciones de disimbiosis (opuesto a eusimbiosis; rotura del equilibrio bacteriano), otras bacterias como *Fusobacterium spp*. han sido asociadas al cáncer de colon. Aún más importante, las bacterias del organismo en su conjunto, y más precisamente las de los intestinos, actúan en la iniciación, evolución y prevención de muchos tipos de tumores.

¿Cómo producen cáncer las bacterias? En algunos casos, los metabolitos bacterianos pueden participar en modificaciones del ADN de las células normales, que se relacionan con el cáncer. Por ejemplo, algunos metabolitos dañan directamente el ADN, y este daño puede derivar en mutaciones o anormalidades de cromosomas que podría iniciar o empeorar la evolución de un tumor. En otras ocasiones, los metabolitos bacterianos pueden inactivar directamente genes supresores tumorales, entre ellos, la proteína p53 —llamada el guardián del genoma—, que previene la aparición del cáncer. Y luego está la inflamación.

Cáncer y microbiota conectan, lógicamente, a través de la inflamación. Las bacterias y virus, agentes exógenos, invasores más o menos consentidos, parásitos más o menos aceptados, producen con facilidad inflamación cuando interaccionan con las células de nuestro organismo y el sistema inmune. La inflamación consiste en lo que podríamos denominar una orgía de glóbulos blancos que, tras salir masivamente de los vasos sanguíneos, invaden otros tejidos donde entran a saco, como las hordas de Atila en el Imperio romano, llegando en su paranoia a destruir células normales e incluso causar la mala función de un órgano entero. En medicina se utiliza el término «itis» para identificar la inflamación. Así, hablamos de colitis —como en colitis ulcerosa que predispone al cáncer de colon—, o hepatitis —que predispone al cáncer de hígado—. Bacterias, virus, inflamación y cáncer son cuatro palabras usadas con frecuencia en oncología médica y ciencia básica.

Este proceso tan potente y común, la inflamación, parece ser una espada de doble filo. Amiga y enemiga a la vez, la inflamación ha sido relacionada tanto con el origen como con la destrucción del cáncer, y en muchas ocasiones no se sabe con certeza de qué lado está. Por ello, hablamos de bacterias «malas» cuando nos referimos a las que pensamos que

promueven una inflamación, que lleva a favorecer el crecimiento de tumores, mientras que consideramos que las bacterias «buenas» son aquellas que causarían el efecto contrario.

La inflamación, por supuesto, es un fenómeno estrechamente ligado a la respuesta inmunitaria. Los glóbulos blancos, que inician la orgía de la inflamación, son también responsables de las funciones del sistema inmune. Es decir, inflamación y respuesta inmune tienen la misma base celular y comparten muchos de los mecanismos fundamentales de ambas, como la liberación de sustancias que amplifica o reduce la función de los glóbulos blancos, de las células normales y de los tumores. Esta conexión entre bacterias, inflamación y cáncer es un concepto clave para entender el papel que juega la microbiota en el cáncer. Y el nexo entre los tres conceptos es la inmunidad.

El cáncer, que comenzó siendo una enfermedad de los genes, está considerado hoy en día como un problema inmunológico: cualquier circunstancia que dé lugar a una supresión o activación del sistema inmune puede causarlo o prevenirlo. Pocos tumores pueden crecer sin desarrollar un ambiente inmunosuprimido y no pueden ser completamente destruidos sin la ayuda del sistema inmune. Por esa razón, el equilibrio entre nuestras bacterias y el sistema inmune podría ser fundamental para frenar o promover el cáncer. Y en el aspecto de la terapia, las bacterias podrían ser responsables de la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer.

Aunque existe una tremenda dificultad para estudiar el microbioma de cada persona debido a las variaciones individuales y también a las fluctuaciones de bacterias en nuestro organismo (usar antiperspirante puede disminuir y modificar la flora cutánea; y realizar un viaje a otro país cambiará tu flora intestinal, a veces, como en la maldición de Montezuma, de modo dramático),[22] conclusiones de estudios

con poblaciones cada vez más grandes de individuos junto con experimentos sistemáticos en animales parecen indicar que podría ser posible establecer la firma microbiana que se asocia al desarrollo de un cáncer, a su evolución natural (incluyendo metástasis) y a su respuesta a la terapia. Naturalmente, cualquier avance en este terreno supondría una gran ayuda para los oncólogos y beneficiaría a la mayoría de los pacientes con cáncer. Porque, no lo olvidemos, la microbiota puede ser manipulable.

Con las mejoras en las tecnologías de secuenciación se ha podido demostrar la presencia de bacterias en rincones de nuestro cuerpo hasta hace poco insospechados. Se ha comprobado, por ejemplo, que el *Fusobacterium nucleatum*, un comensal anaeróbico oral, se aloja en el tejido de los tumores de mama, pero no en el tejido adyacente normal e induce una inflamación protumoral al disminuir el número de linfocitos, o células del sistema inmune, que infiltran el tumor para destruirlo. El microbioma intestinal también impulsa la inflamación protumoral en las lesiones precancerosas, como las quísticas del páncreas donde están aumentados los niveles de unos reguladores de la inmunidad que se conocen como citoquinas.

El cáncer constituye una de las principales causas de muerte por enfermedad en todo el mundo. Entre los tumores más letales se encuentra el cáncer de colon, el tercer tumor más común, solo sobrepasado por el de pulmón y el de mama. El colon es un órgano séptico, es decir, alberga bacterias, y en él se encuentra un gran número de las bacterias del organismo. El cáncer de colon tiene un origen multifactorial en el que participan las anomalías genéticas, trastornos de la regulación de los genes que no son debidas a defectos intrínsecos de los genes, sino a su expresión (lo que se conoce como epigenética) y también al microbioma, a través de sus interacciones con las

células del colon y con el sistema inmunitario. Cambios en la flora intestinal con predominio de ciertas bacterias como *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* están relacionados con la producción del cáncer de colon.

Estas bacterias también modulan la respuesta del cáncer de colon a los tratamientos. Un ejemplo de la complejidad de estas interacciones es cómo la quimioterapia causa cambios importantes en la flora intestinal. Y esta flora metaboliza los fármacos usados como tratamientos e interfiere con las vías metabólicas de las células que son activadas por la terapia, disminuyendo la respuesta al tratamiento. Además, ahora sabemos que las bacterias que residen dentro de los tumores confieren quimiorresistencia debido a que influyen en el metabolismo intratumoral de los fármacos.

Además del colon, el pulmón juega un papel fundamental en la microbiota humana. El pulmón, dado su papel de interfaz entre el cuerpo y el mundo exterior, se halla invadido por poblaciones bacterianas de muchos tipos. A través de este órgano, una corriente de bacterias viaja desde el exterior al pulmón, y desde allí a la sangre y al resto del organismo. Hay estudios que proponen que el cáncer de pulmón ocurre con frecuencia cuando la flora bacteriana de este cambia.

La cosa, sin embargo, no es tan sencilla. La ecuación microbiota y cáncer se ve complicada por otro aspecto, menos conocido: el de la microbiota intratumoral. Mientras que las bacterias de la cavidad oral podrían empeorar la evolución de un cáncer de páncreas, la presencia de determinadas bacterias en el interior de estos tumores ha sido relacionada con una mayor supervivencia a largo plazo de los pacientes. No es extraño que se encuentren bacterias y virus dentro de los tumores. El ecosistema tumoral, de baja inmunidad, es favorable a la proliferación bacteriana.

La administración de antibióticos durante el tratamiento del

cáncer también puede aportar pruebas indirectas del papel de la flora intestinal (o de otros órganos) en la evolución de los tumores. Los estudios de la microbiota dentro de los dos marcos cronológicos —antes y después del tratamiento— deben combinarse con análisis de los tumores y la actividad *versus* inactividad de las células inmunes (glóbulos blancos) intratumorales.

Y están los ensayos clínicos, en los que se usa trasplante fecal para reemplazar la «mala» microbiota por «buena» microbiota». [23] En estos estudios las heces de pacientes que han respondido bien a la terapia, por ejemplo, a la inmunoterapia, son administradas a pacientes resistentes para vencer la resistencia. El trasplante de materia fecal a pacientes ha tenido éxito para tratar un tipo de colitis muy difícil de curar y que está producida por la bacteria *Clostridium difficile*. Esta enfermedad se caracteriza por una gran alteración de la flora microbiana con crecimiento excesivo del *Clostridium*. El trasplante de materia fecal de personas sanas, junto con el tratamiento con antibióticos, controla en la mayoría de las ocasiones esta grave enfermedad. Otra aplicación del trasplante de heces es el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico —pacientes con obesidad, colesterol y diabetes— en los que el tratamiento ha sido capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes. Deben realizarse más experimentos para comprender si esta terapia puede ser aplicada a la mayoría de los pacientes.

¿En qué consisten los trasplantes fecales? Los trasplantes fecales fueron propuestos por primera vez como una intervención terapéutica moderna en 1958, y consisten en administrar a un paciente una muestra fecal de un individuo sano mediante un enema, una sonda nasogástrica o una colonoscopia. Los trasplantes de materia fecal tienen el inconveniente de que se administra una muestra heterogénea

de bacterias, sin haber identificado qué bacterias son nocivas y cuáles son beneficiosas. Cuando se tengan más datos sobre ello, se podrían usar microbiomas fecales seleccionados de donantes sanos, o al menos sin cáncer, para reemplazar a los microbiomas alterados de los pacientes con tumores. Una vez que tengamos más conocimientos, los microbiomas de estos donantes podrían incluso enriquecerse para las bacterias anticáncer mediante la dieta antes de ser trasplantados. Además de los trasplantes fecales o la administración de un conjunto de bacterias por vía oral, ahora se están probando los tratamientos con un solo tipo de bacteria.

Los modelos animales preclínicos pueden ser muy eficaces para el estudio de la microbiota. Por ejemplo, estudios con un modelo preclínico de glioma, donde se han utilizado ratones en los que se habían inyectado células de tumores cerebrales, han indicado que el tratamiento de los ratones con antibióticos de amplio espectro no solo disminuye la población bacteriana intestinal del animal, sino que también reduce la inflamación dentro del tumor, lo que ocasiona una progresión más rápida del cáncer. Otra herramienta de trabajo son los ratones gnotobióticos que se crían libres de gérmenes. En estos animales puede reconstituirse su flora intestinal mediante el empleo de microbiomas de seres humanos (sanos o enfermos de cáncer). Estos experimentos son útiles para determinar el efecto de estos trasplantes de bacterias en el sistema inmune del ratón, la evolución del cáncer y la respuesta a la terapia de los tumores.

Otros modelos más sofisticados y recientes incluyen el *gut-on-a-chip* (intestino en un chip), es decir, la generación en el laboratorio de modelos 3D del intestino que simulan la forma y la densidad de distribución de las vellosidades intestinales humanas. Los modelos *gut-on-a-chip* permiten estudiar las funciones intestinales fisiológicas, la absorción de fármacos, la

producción de moco y la facilidad o resistencia a la generación de microbiota. En estos modelos se puede simular la formación y evolución del cáncer mientras se mantienen algunos aspectos de su microambiente, lo que permite estudiar la expansión, la invasión del tumor y la iniciación de metástasis. El trasplante del microbioma de un paciente a estos modelos de *gut-on-a-chip* puede ayudar a estudiar las múltiples interacciones bacterianas con el cáncer y el microambiente tumoral, así como la respuesta de los tumores a la terapia en el contexto de ecosistemas bacterianos diferentes.

También sería interesante estudiar lo que se conoce como «mimetismo molecular», lo que significa que ciertas partes de las proteínas de las bacterias podrían ser similares a las proteínas de los tumores. Si esas proteínas son antigénicas en las bacterias, es decir, si son capaces de disparar una respuesta inmune contra ellas, esto sugeriría que esa respuesta inmune iniciada al principio contra las bacterias podría dispararse también contra los tumores que contengan proteínas parecidas a las bacterianas. La demostración de que existe mimetismo molecular entre bacterias y tumores sugeriría que la existencia de esas bacterias podría actuar como un generador de vigilancia de la inmunidad contra el cáncer, al mantener clones de glóbulos blancos activados contra antígenos de los tumores.

El mimetismo molecular, un fenómeno que puede llegar a ser muy importante en el control del cáncer, no solo existe con las bacterias, sino también con los fagos o virus bactericidas. No todo son buenas noticias: este mecanismo se ha propuesto para explicar síndromes de autoinmunidad, en los que el sistema inmune se vuelve contra las células normales. Por ejemplo, pacientes infectados con el virus del herpes, en los que secuencias de las proteínas del virus podrían ser similares a las secuencias de las proteínas de las células normales, sufrirían una respuesta inmune anómala y tóxica.

Afortunadamente, esta reactividad cruzada de microbios con antígenos tumorales también influye en la eficacia de las estrategias de inmunoterapia contra el cáncer. La antigenicidad (capacidad para disparar una respuesta inmune) de los virus que habitan nuestro cuerpo podría mantener despierta la respuesta inmune contra el cáncer. Este escenario ha sido observado en los virus del papiloma benignos, que normalmente se encuentran en nuestra piel. En estos casos, la respuesta inmune que en principio fue disparada contra algunas de las proteínas de estos virus, que no nos causan daño, podría inducir una resistencia al desarrollo del cáncer de piel. Así que aquí el mimetismo molecular actuaría como un fenómeno de prevención del cáncer.

Los prebióticos (alimentos que harían crecer las «buenas» bacterias) y los probióticos (bacterias vivas que ayudarían a combatir enfermedades) adaptados al paciente pueden complementar la eusimbiosis con nuevas bacterias que tengan sinergia con las terapias contra el cáncer. La teoría tiene una fuerte lógica, pero la práctica requiere más estudios, ya que no existen pruebas concluyentes de la efectividad terapéutica —no se conocen ni siquiera las dosis a las que deberían administrarse— de la mayoría de los productos probióticos, que ya pueden comprarse en farmacias y supermercados, y no se sabe si los productos biológicos, que podrían ser beneficiosos para algunos pacientes, serían útiles para todos o podrían resultar en algunos casos perjudiciales.[24]

También servirían de ayuda los tratamientos llamados «posbióticos», en los que se usa, junto a la terapia convencional del paciente, aquellos metabolitos o proteínas producidos por las bacterias que tienen un efecto antitumoral demostrado. Identificar, extraer y purificar esos metabolitos de origen bacteriano es un campo de investigación que progresa rápidamente. Con esta estrategia se podría mitigar la influencia

del ecosistema microbiano del paciente, e incluso eliminar las posibles consecuencias de la variabilidad del microbioma entre individuos.

Otra estrategia sería eliminar bacterias y, para ello, se pueden utilizar virus, una técnica que me es muy familiar. No es cosa del futuro, sino del presente: ya se han comenzado a usar cócteles de virus (administración de varios tipos de virus juntos) para neutralizar bacterias que son resistentes a los antibióticos convencionales, las llamadas «superbacterias», y el mismo método podría emplearse para disminuir la influencia negativa de la microbiota, al menos temporalmente, en pacientes con cáncer.

Como hemos venido sugiriendo a lo largo del capítulo, pensar en la microbiota como si estuviera compuesta solamente por bacterias es quedarse a medias. Las arqueas metanogénicas, el viroma intestinal y cutáneo, el parasitoma (formado por organismos eucariotas o multicelulares) y el fungoma o micobioma (compuesto por hongos o levaduras) son componentes igual de importantes que las bacterias, pero están mucho menos estudiados. Como mencioné en mi libro *Viral*, en nuestros organismos habitan virus que pueden ser encontrados tanto en los tumores como en los tejidos normales. Los virus son los microbios más abundantes en la biosfera, superando con mucho el número de las bacterias. Sabemos que hay virus que directamente producen cáncer, como hemos comentado ya. Además, en el contexto del microbioma intestinal, el componente viral está dominado por virus que infectan y matan bacterias; son los virus especializados en infectar microbios y se llaman bacteriófagos. En ocasiones, estos virus no matan a las bacterias, sino que les transfieren secuencias de ácidos nucleicos que pueden modificar sus propiedades, entre ellas, la resistencia a algunos antibióticos.

La secuenciación del ADN de los microbios descubre muchas

veces virus que aún no están catalogados, que no han sido identificados previamente y cuyas funciones, por lo tanto, nos son desconocidas. En algunos casos, ciertos tipos de fagos se correlacionan con la presencia de bacterias que tienen un papel oncogénico. Así, la presencia de los virus *Siphoviridae* y *Myoviridae* diferencian a los pacientes con cáncer de colon y tumores benignos de los pacientes sanos. En el futuro, un mejor conocimiento del viroma podría aportar información de cómo los virus modifican la respuesta del sistema inmune en pacientes con cáncer.

Y más allá de los organismos eucariotas como los hongos, sabemos que el cáncer puede estar causado por organismos multicelulares como el trematodo *Schistosoma haematobium*, relacionado con el cáncer de vejiga, y los trematodos *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*, que participan en el surgimiento de los tumores de la vesícula y las vías biliares.

En cualquier caso, hemos entrado en una etapa de la medicina en la que se han abierto las puertas a la generación de compuestos farmacológicos y biológicos que fortalecen o destruyen un nuevo eje del cáncer: el inmuno-onco-microbiótico. En esta trayectoria, que hemos iniciado recientemente, no hay marcha atrás. La utilización sistemática en todos los pacientes de cáncer del microbioma pertenece al futuro. Los especialistas están de acuerdo en el tremendo potencial de la manipulación del microbioma. Los descubrimientos progresan con un ritmo acelerado.

11
ANATOMÍA DE UN HOSPITAL

> La vida es un hospital donde cada paciente está obsesionado por cambiar de cama.
>
> CHARLES BAUDELAIRE

Es difícil contar esta historia sin emoción. Llevo veintiocho años aquí y mis compañeros, los proyectos, el hospital y el laboratorio se han convertido en una parte integral de lo que soy. En una sociedad con tantas paradojas, el M. D. Anderson representa un lugar privilegiado, un oasis para la creación de una sociedad mejor partiendo de un hospital para enfermos de cáncer. A principios del año 2023 el M. D. Anderson ha vuelto a ser considerado el hospital estadounidense número uno en cáncer en un ranking nacional («Los mejores hospitales», publicado por *U.S. News & World Report*.). La noticia no es más que una anécdota, pero es una noticia agradable. El hospital fue una de las primeras instituciones médicas monográficas centradas en la atención a pacientes con cáncer y en la investigación de futuros tratamientos para esta enfermedad.

Houston es la tercera ciudad más grande de Estados Unidos si atendemos al ranking de población, y también una de las más extensas en superficie. Una urbe cosmopolita y tolerante, una encrucijada y un crisol para todas las razas donde se hablan más idiomas que en Nueva York. No es una ciudad

bonita, sobre todo desde un punto de vista de la estética de Europa (no tiene aceras, por ejemplo, y las autopistas cruzan y parten la ciudad), ni es uno de esos paraísos estadounidenses para turistas. Así que los viajeros que llegan aquí lo hacen mayormente por cuatro motivos: negocios, en muchas ocasiones relacionados con el petróleo (esta es la capital del petróleo en Estados Unidos), para trabajar en la NASA o porque están enfermos o son especialistas en las ciencias de la salud.

Houston es una de las mejores ciudades del mundo para residir o visitar si estás enfermo y cuanto más grave sea tu dolencia, mejor te parecerá Houston. Cuando mi mujer y yo llegamos aquí, en agosto de 1994, en el centro médico había ya sesenta y cinco hospitales al que visitaban más de dos millones de pacientes al año. Miles de estudiantes acudían a varias universidades públicas; la de Texas es el sistema público de universidades más grande de Estados Unidos y probablemente del mundo. Y también existían un sinnúmero de universidades privadas entre las que destacaba la de Rice. Por las modernas y anchas calles transitaban los poderosos vehículos de dos ejércitos privados de policía, que llevaban en sus insignias paramilitares «Centro Médico de Texas» o «Universidad de Texas».

Cuando vimos el Anderson por primera vez nos sorprendió sobremanera que la palabra *cancer* estuviera escrita en letras enormes en la fachada. En aquellos momentos aún se ocultaba el diagnóstico de esta enfermedad a muchos pacientes y no pocos médicos trataban de utilizar eufemismos para eludir el vocablo. Ha pasado el tiempo y aquel enorme Centro Médico no ha dejado de crecer. Ahora, en el año 2023, trabajamos más de cien mil personas, y cada año acuden diez millones de pacientes y se realizan casi doscientas mil operaciones quirúrgicas. Los edificios, incluyendo los hospitales y los pertenecientes a las universidades, no dejan de multiplicarse.

Hoy en día, el Centro Médico de Texas es otro *downtown*, otro centro de la ciudad, con sus rascacielos que compiten en altura y número con los del centro financiero y con el centro comercial. Houston es un triángulo cuyos lados unen esos tres centros neurálgicos de la ciudad.

Cande y yo veníamos de estudiar Medicina en Barcelona y de hacer la residencia e investigación en dos hospitales fantásticos de la Ciudad Condal. Así que llegábamos a Houston procedentes de una metrópoli moderna e importante a nivel internacional. Tampoco era que mi mujer y yo no hubiésemos viajado; hacía solo dos años, por ejemplo, que habíamos pasado la luna de miel en Nueva York. Aun así, la infraestructura de Houston era descomunal para nuestros estándares, la magnitud de los números del Centro Médico, sobrecogedora. Hay un dicho aquí: *In Texas, size matters* («En Texas el tamaño cuenta»). Y el Centro Médico era la mayor área sanitaria del mundo.

Mis hijos nacieron en el hospital Hermann de Houston. Este fue el primero que se construyó en lo que ahora es el Centro Médico, y es un edificio aislado en medio de una gran explanada. George H. Hermann fue un texano hijo de emigrantes suizos que descubrió petróleo en uno de sus terrenos y se hizo multimillonario. Antes de fallecer de un cáncer de estómago a los setenta y dos años, decidió que parte de su herencia se dedicase a mejorar la sanidad en Houston con la construcción de un magnífico hospital general, que fue edificado en 1925. Con los años, las mejoras en la cirugía y en los tratamientos, como la asepsia y la llegada de los antibióticos, eliminaron las sospechas sobre los hospitales, y la abundancia del dinero, producto del algodón y del petróleo, llevó a que se construyeran más hospitales en la ciudad. La semilla del futuro Centro Médico, una auténtica ciudad sanitaria, se sembró alrededor del hospital Hermann.

El hospital oncológico M. D. Anderson fue fundado, no mucho más tarde, gracias a un filántropo llamado Monroe Dunaway Anderson. Sus iniciales anuncian su apellido en el nombre del hospital. En 1904, Anderson, que comenzó con negocios en la banca, se convirtió en socio capitalista de una compañía que comerciaba con algodón. Esta compañía llegaría a ser la más grande del mundo dedicada a ese producto, un auténtico motor de la economía de Estados Unidos. Los propietarios de la misma recibieron el alias de «reyes del algodón». A mediados de la década de 1930, Anderson creó la fundación benéfica que lleva su nombre. El magnate, que había sufrido una serie de enfermedades serias durante su vida, siempre había querido construir un hospital. Cuando la Legislatura de Texas autorizó en 1941 a la Universidad de Texas a fundar un hospital para la investigación y el tratamiento del cáncer, la Fundación Anderson se ofreció a participar económicamente si el hospital llevaba el nombre del benefactor y se construía en Houston.

Hoy, a principios de 2023, setenta y cinco años después de la fundación del hospital, me siento a escribir su historia. Mi objetivo aquí es resumir la biografía de este hospital, con especial énfasis en los avances científicos, médicos y técnicos que han tenido lugar en el M. D. Anderson desde su fundación hasta nuestros días. Es interesante remarcar que la historia del hospital, en líneas generales, representa la historia de muchos otros hospitales de cáncer de todo el mundo y un ejemplo, aunque sea centrado en el cáncer, de la progresión de la historia de la medicina en los dos últimos siglos.

La historia del hospital es la suma de las biografías de auténticos líderes, de héroes de la ciencia y la medicina, porque hay una sociedad entera amalgamada en torno a un ideal: acabar con el cáncer. Y, por supuesto, esta es una historia hecha posible gracias a la lealtad de los pacientes, algunos de

los cuales reconocen que son «adictos» al M. D. Anderson. Ellos son la mayor motivación para seguir moviendo el proyecto hacia el futuro.

Diferente de lo que ocurría por aquellos tiempos en España (las cosas han cambiado desde entonces), la medicina en Houston se mantenía en gran medida por mecenas y filántropos: cada edificio, cada hospital, cada institución lleva el nombre de alguno de esos próceres.

En los inicios de la medicina moderna, el cáncer era considerado un problema quirúrgico. Así que cuando nació el M. D. Anderson, el tratamiento estándar de los tumores era la cirugía radical que, en ocasiones, implicaba la amputación y muchas veces no conseguía impedir la diseminación del tumor y el fallecimiento del paciente. Con el paso de los años, llegaron otros tratamientos menos agresivos, y el hospital trató de complementar la cirugía con métodos como la radioterapia, primero, y la quimioterapia múltiple, después.

El tratamiento es una parte importante de la actividad hospitalaria, pero no la única. El hospital también se interesó por la prevención del cáncer, y se convirtió en uno de los líderes mundiales en este tema tan amplio que incluye, por ejemplo, la investigación de las causas ambientales del cáncer. Un tema cuya importancia se ha visto magnificada por el impacto negativo que el cambio climático está teniendo en el control global de esta enfermedad.

Llama la atención que, durante sus ochenta años de historia, el hospital haya sido dirigido por solo seis personas. Estos hombres han ostentado el título de presidente, equiparable al de un CEO de una empresa multimillonaria. El descubrimiento científico o médico no se produce de forma aislada, sino que se ve tremendamente favorecido (o impedido) por la cultura hospitalaria. Por eso es importante tener líderes visionarios que buscan sin tapujos elevar el hospital al siguiente nivel y

mantener su liderazgo mundial.

Los sucesivos presidentes han reconocido que el tratamiento de una enfermedad (o grupo de enfermedades) tan compleja como el cáncer requiere una interacción bidireccional entre los científicos, que intentan descubrir los talones de Aquiles de los tumores, y los clínicos, que diseñan y administran métodos convencionales y experimentales basándose en esos hallazgos, y todo ello sin olvidarse nunca de atender el lado humano de la atención al paciente. Algo que parece obvio hoy en día, pero que hasta hace bien poco no era una rutina: en los hospitales no hacía investigación prácticamente ningún biólogo. Y la coordinación de los grupos entre sí debe favorecerse desde arriba, desde las oficinas donde se decide cómo se hacen las cosas y la dirección en la que intentaremos progresar en los próximos cinco, diez, veinte años.

Todo comenzó con Ernst Bertner, un médico y amigo de Anderson, durante una serie de desayunos con el presidente de la fundación, que planificó cómo sería el nuevo hospital. El primer paciente fue un hombre enfermo de un linfoma y fue tratado en 1944. Así, podemos considerar a Bertner el primer presidente del M. D. Anderson *de facto*, aunque nunca ha sido reconocido como tal. Bertner se dedicó a la tarea de crear el embrión del centro oncológico a tiempo parcial y sin tener asignado un sueldo, lo que no le impidió materializar el proyecto. El edificio consistía en prácticamente dos barracones de dos pisos. Cuando veo las fotos históricas me parece imposible que aquel pequeño complejo acabase convirtiéndose en las megaestructuras que forman hoy el hospital. El edificio donde se encuentra mi laboratorio está en la calle Bertner. Así que cada día el primer presidente sigue marcándonos el camino.

Después del empuje inicial de Bertner, Lee Clark tomó la responsabilidad de modernizar y ampliar el hospital. Acabada

la Segunda Guerra Mundial, Clark consiguió que el M. D. Anderson se vinculase a una universidad. Y debido al progresivo aumento en el número de pacientes, decidió erigir un centro mucho más grande y moderno cerca del hospital Hermann. Clark quiso que la fachada fuera de un mármol exquisito de color rosa, lo que haría que fuera fácilmente identificable. Y con la ayuda de las donaciones de la sociedad civil construyó un edificio llamativo, conocido durante aquellos años como «el Palacio Rosa». Con el nuevo hospital en marcha, Clark se centró en mejorar cuatro aspectos: impulsar la radioterapia del cáncer, contratar a los líderes de la quimioterapia, atraer a científicos para investigar la biología del cáncer y cambiar la mentalidad del público frente a esta enfermedad.

En el campo de la radioterapia, Clark contrató a un físico inglés y a la vez a un médico de origen francés para que juntos diseñasen una nueva unidad de cobalto. Ese dispositivo acabaría revolucionando la radioterapia del cáncer al conseguir que fuese más efectiva y barata. La máquina que utilizaron inspiró la mayoría de las unidades de radioterapia que se usarían con posterioridad en muchos hospitales estadounidenses. La radioterapia fue el primer avance en el tratamiento del cáncer que dio prestigio nacional al M. D. Anderson. Clark también contrató a dos líderes de la incipiente quimioterapia moderna, Emil Freireich y Emil «Tom» Frei III, que llegaban después de sus éxitos en los Institutos Nacionales de Salud. Con la quimioterapia la leucemia linfocítica aguda infantil pasó de ser incurable en la década de los cincuenta a tener una supervivencia a los cinco años del nuevo tratamiento del 90 por ciento. Clark también organizó departamentos de ciencias básicas, que llenó de científicos y médicos, que estaban liberados de responsabilidades clínicas, y que investigaban sobre las causas y el desarrollo de los tumores. Así se crearon

los primeros servicios de virología, bioquímica y biología dentro del hospital.

Cuando llegué al M. D. Anderson, el edificio principal de atención a los pacientes seguía con su fachada rosa pálido que le daba un tono algo exótico y extraordinario. Con el tiempo, no explicaré cómo, pude hacerme con dos trocitos del mármol original que se utilizó en la construcción del hospital. Clark estuvo al mando de la institución durante más de tres décadas (1946-1978). En su honor, en 1987 se bautizó el edificio cubierto de mármol rosa con el nombre Clínica R. Lee Clark.

Charles Aubrey «Mickey» LeMaistre fue el siguiente presidente de la institución. Él estaba en el cargo cuando mi mujer y yo llegamos allí en 1994. Así que el hospital que nos encontramos era, en gran parte, fruto de su visión y su gestión. Un especialista en enfermedades infecciosas con énfasis en la tuberculosis, LeMaistre se había interesado en la medicina preventiva y en 1954 había creado uno de los primeros servicios médicos del mundo dedicados a esta especialidad médica en la Universidad de Emory, en Atlanta. Debido a su interés y conocimientos sobre estos temas, en 1962 fue elegido miembro del comité asesor del presidente de Estados Unidos para tabaquismo y salud. Ese comité, con la participación y el liderazgo de LeMaistre, elaboró un informe que establecía la relación entre el consumo de tabaco y el cáncer. Cuando el texto fue publicado en 1962, el consumo de cigarrillos per cápita estaba al nivel más alto jamás alcanzado en Estados Unidos, y desde 1964 el descenso anual en el consumo de cigarrillos ha sido constante. Más tarde fue nombrado rector de la Universidad de Texas, un colectivo académico que engloba un gran número de universidades, e impulsó la creación de la facultad de Medicina en Houston. A finales de la década de los setenta, y gracias a la acumulación de esos méritos, fue nombrado presidente del M. D. Anderson. Su interés constante

por la prevención del cáncer le llevó a fundar la División de Prevención del Cáncer y Ciencias de la Población. Durante su mandato presidió la Conferencia Nacional sobre Tabaquismo y Salud de 1981 la Cumbre Internacional sobre el Control del Tabaco en 1985 y, en 1986, fue presidente de la Asociación Estadounidense del Cáncer (AACR, por sus siglas en inglés). Esta vocación también hizo que propusiera que el hospital se acercara a la sociedad, evitando que la única interacción se diera cuando el paciente acudía al Anderson porque padecía cáncer. LeMaistre conseguiría que el hospital crease sus propios centros de atención en diferentes barrios de Houston, de modo que llevó la medicina a las puertas de la casa del ciudadano. Y ¿por qué ceñirse a Houston? El entonces presidente inició la expansión del M. D. Anderson más allá de la ciudad, una labor que, como comentaremos enseguida, fue mantenida y ampliada por su sucesor.

En 1996, dos años después de la llegada de mi mujer y yo al hospital, tomó la dirección del centro un presidente eficaz y carismático que consiguió revolucionar de nuevo la visión y el funcionamiento del M. D. Anderson. Este presidente multiplicaría enormemente la presencia del hospital en Texas, Estados Unidos y el mundo. John Mendelsohn inspiró el lema de nuestra institución: *Making Cancer History*, que en inglés tiene doble sentido: por un lado, significa eliminar el cáncer y, por otro, participar en la historia del cáncer. Su periodo al mando de la institución duró quince años y durante cada uno de sus últimos cinco años, el hospital fue nombrado el mejor centro oncológico de Estados Unidos en el ranking anual de «Los mejores hospitales», publicado por *U.S. News & World Report*.

Con Mendelsohn llegó un nuevo concepto: la medicina de precisión. El tratamiento del cáncer, según esta tendencia, debe estar dirigido a las anomalías moleculares de los tumores. Este

orden de acontecimientos implica que primero examinamos el tumor en busca de mutaciones específicas y luego administramos fármacos que están específicamente dirigidos contra esas mutaciones en ese tumor y en ese paciente. Es la superación de la quimioterapia, en la que se administran fármacos no selectivos con la esperanza de que las células de cáncer que se multiplican más rápido o con más frecuencia que las normales sean más sensibles. La quimioterapia, debido a la falta de especificidad real, conlleva toxicidad y empeora la calidad de vida del paciente. Mendelsohn fue también un gran administrador: consiguió que los ingresos del M. D. Anderson pasasen de 726 millones de dólares por año, al inicio de su mandato, a 3.100 millones cuando se retiró del cargo. A la vez, la filantropía privada se multiplicó por diez. Durante este tiempo, el hospital experimentó un crecimiento físico espectacular. Las instalaciones pasaron de ocupar tres millones de metros cuadrados a quince millones. En el aspecto de los recursos humanos, el número de empleados se duplicó. Más y mejores estructuras y un mayor número de trabajadores consiguieron que aumentase el número de pacientes que eran tratados cada año.

Las credenciales de Mendelsohn eran inigualables. Se graduó *magna cum laude* en Bioquímica en la Universidad de Harvard. Y allí, mientras realizaba sus estudios, se convirtió en el primer estudiante universitario que trabajó en el laboratorio de James D. Watson, ganador del Premio Nobel de Medicina por identificar la estructura del ADN. Durante la década de los ochenta, su carrera de investigador se centró en combatir el cáncer mediante el bloqueo de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés).[25] Durante este tiempo, desarrolló un anticuerpo contra el EGFR, conocido como cetuximab, para tratar tumores de mama. Este nuevo fármaco, un ejemplo de la medicina de precisión, fue

aprobado en Estados Unidos en 2004 para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado y en 2006 para el cáncer de cabeza y cuello. Debido a su gran proyección como médico, científico y administrador, Mendelsohn fue elegido jefe del Departamento de Medicina del prestigioso Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York —un magnífico hospital y uno de los «rivales» del nuestro—. Durante ese periodo tuvo como alumno a José Baselga, el famoso oncólogo barcelonés. En 1996, pudimos ofrecerle dirigir un hospital y se trasladó de Nueva York a Houston para convertirse en el tercer presidente de la institución. Su primera decisión fue qué tipo de hospital deseaba impulsar. Había leído en un libro de consejos sobre el mundo de negocios que un CEO podía dirigir una compañía que vendiese ropa barata u otra compañía que vendiese ropa cara, pero que no podía ser el CEO de una compañía que vendiese ropa cara y barata a la vez. Y basándose, tangencialmente, en ese concepto, Mendelsohn eligió calidad («ropa cara») sobre abaratar el producto. También se interesó por la expansión del M. D. Anderson a otras regiones del mundo y estableció una red de instituciones hermanas que se extiende por América, Asia y Europa. Una de estas instituciones es el M. D. Anderson Cancer Center de Madrid, la primera filial internacional de nuestra institución, que abrió sus puertas en el año 2000. A nivel de ciencia básica, un científico llamado Peter Steck descubrió en el M. D. Anderson, al mismo tiempo que otros dos grupos que trabajaban de modo independiente, un gen supresor tumoral, que se encuentra frecuentemente mutado en muchos tipos de cáncer, y en especial en los tumores malignos del cerebro.

Cuando mi mujer y yo llegamos al M. D. Anderson, el jefe del departamento de neuroncología nos hizo entrevistarnos con cada director de laboratorio, para que escogiésemos con quién de los ocho investigadores queríamos trabajar. Uno de los

profesores era Peter Steck. Peter medía un metro noventa y a mitad del día dejaba el laboratorio para ir al gimnasio. En la entrevista con él, se mostró como una persona humilde y un científico ambicioso. En una pequeña pizarra escribió su proyecto: quería encontrar un gen localizado en el cromosoma 10. En la gran mayoría de los tumores cerebrales falta una copia de este cromosoma, así que ese gen era de vital importancia para entender cómo se forman o cómo progresan estos tumores. No nos convenció. Nosotros estábamos interesados en aspectos más cercanos al tratamiento. De todos modos, decidimos que acudiríamos a las reuniones de su laboratorio donde escucharíamos sus progresos y presentaríamos los nuestros.

Para localizar el gen sospechoso, Peter y su pequeño equipo de científicos, entre ellos, Azra Hadi, una estudiante de la que nos hicimos muy amigos y que trabaja en la actualidad en la Universidad de Harvard, comparaban secciones equivalentes de ADN de células normales y células de gliomas, los tumores cerebrales más frecuentes. Después de muchísimas frustraciones, un día les sonrió la suerte y descubrieron que faltaba un marcador genético en muestras de gliomas. Confrontando fragmentos del gen marcado con una base de datos de fragmentos cortos de ADN, los investigadores pudieron reconstruir el gen completo. Peter entonces pensó que sus competidores llegarían a tener toda la información necesaria para publicar el descubrimiento antes que él, y para acelerar el ritmo de producción de datos, ahora que ya sabían lo que buscaban, colaboró con la empresa biotecnológica Myriad Genetics de Salt Lake City, que identificó la pérdida del nuevo gen en células tumorales cerebrales. Cuando tenían todos los datos y preparaban la publicación, les llegó la información de que un gran científico llamado Ramon Parsons iba a publicar el hallazgo del mismo gen, al que había llamado

PTEN, en la revista *Science*. Peter llamó inmediatamente a otra revista de primera línea, *Nature genetics*, y les informó de que habían identificado un gen supresor tumoral en el cromosoma 10. La revista publicó el artículo de Peter en una semana. Pudo demostrar que su trabajo era independiente y que los dos grupos habían utilizado tecnologías completamente diferentes para llegar al mismo punto. Era una historia de éxito. El hospital se convirtió en una fiesta alrededor suyo, y fue elegido catedrático y nominado para muchos y diferentes honores académicos en nuestra institución y en muchas otras.

Peter, que había sido el soltero de oro del departamento, se había casado hacía pocos años. Y tuvo una niña. Aún recuerdo ir a su casa a celebrar su nacimiento. Cuando estaba en lo más alto, sucedió lo impensable. Peter, que sufría de hipertensión arterial, sufrió un ataque de corazón cuando cortaba la hierba del jardín de su casa un verano excesivamente caluroso, y falleció. Y pasamos de la alegría al luto en cuestión de días. La ciencia, la investigación, el descubrimiento, los honores y la vida se entrecruzan en esta historia y en mi memoria. Lo fundamental siempre queda y el azar y la suerte, que todo lo marcan, dan perspectiva al éxito y al fracaso. Por encima de todo, sé que Peter fue feliz cuando descubrió el gen y que fue también muy feliz cuando se casó y fue padre. La emboscada del destino, tan común a muchos pacientes con factores de riesgo, no merece reflexión alguna.

La revista *Science* publicó una reseña sobre los artículos de Peter y Parsons: «Este asombroso hallazgo, que un equipo publica mañana en *Science* y otro en *Nature Genetics*, podría ayudar a los oncólogos a predecir quiénes corren mayor riesgo de padecer estos tipos de cáncer y qué tumores cerebrales o de próstata serán más malignos, información que ayudaría a los médicos a decidir la agresividad de la cirugía, la quimioterapia u otros tratamientos». Por este motivo y muchos otros nunca

podré olvidar a Peter Steck.[26]

Mendelsohn fue nombrado presidente emérito del hospital cuando se retiró. En 2012, uno de los edificios construidos durante su mandato, pasó a llamarse John Mendelsohn Faculty Center en su honor. Mendelsohn falleció el 7 de enero de 2019 en su casa de Houston. Tenía ochenta y dos años, y desde hacía año y medio sufría una forma agresiva de cáncer cerebral llamada glioblastoma.

El sucesor de Mendelsohn fue elegido en un tiempo récord. Después de una búsqueda de tan solo cinco meses, cuando en general el proceso dura al menos un año y con frecuencia más, la Universidad de Texas anunció que el doctor Ronald A. DePinho, del Instituto Oncológico Dana-Farber, era el «único finalista» para suceder a Mendelsohn. Cuando llegó a Houston para dirigir el hospital, en mayo de 2011, llevaba catorce años trabajando en Dana-Farber y en la facultad de Medicina de Harvard. Aterrizó con una visión propia y una pasión sincera para acercarnos al fin del problema del cáncer. Ponía el énfasis en la visión de que la ciencia básica acabaría con el cáncer y que esto podría suceder durante su presidencia. Vino junto a su mujer, Lynda Chin, una experta en el estudio de la genética del cáncer. El matrimonio estaba influenciado por el tremendo progreso que habíamos obtenido en entender la base molecular del cáncer. Ambos estaban al tanto de lo que se cocía en los mejores laboratorios de cáncer del mundo y de las entretelas del mayor proyecto genómico del momento: el proyecto del Atlas del Genoma del Cáncer de los Institutos Nacionales de Salud, que pretendía una comprensión total del cáncer a nivel del genoma, con la esperanza de maximizar la medicina de precisión, y en el que DePinho y su esposa habían tenido un papel notable. Su extraordinaria capacidad para generar ayuda filantrópica permitió al hospital iniciar un programa llamado «Moon Shot» (en honor al presidente J. F. Kennedy, que

anunció desde Houston el plan que llevaría al ser humano a la Luna), dedicado a fortalecer la economía de la investigación. Además, DePinho elevó el nivel de la actividad científica al contratar científicos de primera línea como Jim Allison, quien regresó al Anderson y ganó el Premio Nobel después de ser contratado por DePinho. Este y su mujer, que habían cofundado varias compañías de biotecnología centradas en la terapia y el diagnóstico del cáncer, formaron en el año 2011 el Instituto de Ciencias Aplicadas al Cáncer dentro del hospital. La intención era fortalecer los vínculos entre los investigadores, los médicos y un grupo de profesionales con experiencia en empresas. Esta idea revolucionaria consistía en construir en el interior del hospital algo similar a una minicompañía farmacéutica que impulsase la generación de nuevos fármacos por los investigadores del centro y los propulsara hacia estudios clínicos. «Para qué necesitamos compañías farmacéuticas con toda su burocracia y su coste si podemos conseguir que todo el proceso suceda dentro del hospital», parecía ser la teoría detrás de este cambio profundo que se instaló en el corazón del Anderson.

El cirujano que está al mando de la institución en estos momentos se llama Peter Pisters y fue contratado el 1 de diciembre de 2017. Esta vez el candidato, aunque venía de fuera, estaba familiarizado con la cultura de Houston y del M. D. Anderson: con anterioridad, Pisters había trabajado durante dos décadas en el hospital ocupando puestos de dirección y docencia, además de sus tareas como cirujano. Había estado a cargo de la gerencia y administración de miles de médicos y empleados como presidente y director general del mayor centro médico académico de Canadá. Durante su primera etapa en el M. D. Anderson en los años noventa, Pisters se había incorporado a la plantilla con el título de profesor asistente de cirugía, y diez años después fue promocionado a una posición

similar a la de catedrático al ser elegido director médico y vicepresidente del sistema de atención regional. Además de continuar los esfuerzos de Mendelsohn y DePinho para promover la investigación y aumentar la eficacia y calidad de la medicina, Pisters está demostrando ser un excepcional gestor de recursos. Hay que destacar que, durante su gestión, el hospital afrontó la pandemia de la COVID-19. La pandemia fue especialmente terrible para hospitales con pacientes de cáncer. Muchos de ellos tienen más de sesenta y cinco años de edad y están inmunodeprimidos por causa del tratamiento de su enfermedad, lo que les hace doblemente vulnerables al coronavirus. Pisters mantuvo el rumbo del hospital, cerrando los laboratorios temporalmente para proteger a los pacientes, desarrolló el sistema de teletrabajo y consiguió mantener los ingresos sin verse obligado a despedir a ningún empleado debido al detrimento de la economía hospitalaria durante la pandemia. Como administrador y CEO, Pisters es un líder admirado en la comunidad y en toda la nación.

12
EL TELÓN DE LA NOCHE[27]

> Parecería que nos hubiesen quitado el sol y la luna.
>
> OSCAR WILDE

El sentimiento de duelo por la muerte de una persona querida despierta una sensibilidad que es primero instintiva y luego intelectual y humana. El duelo está presente en la evolución y hay animales que adoptan conductas similares al luto de los seres humanos cuando sufren la muerte de un compañero. Muchos de ellos parecen desorientados, algunos cesan sus rutinas, y en las situaciones más extremas, como en el caso de la muerte de una mamá chimpancé, su hijo puede abandonar las actividades sociales y dejar de comer hasta morir por inanición. El fallecimiento de un ser querido nos golpea como un rayo.

A los aspectos instintivos del dolor, nosotros añadimos las sensaciones producidas por nuestro intelecto. Tratamos de ver las cosas de modo racional, de arreglar los papeles, de comunicar la noticia a otros, de organizar la despedida. Y a la vez, muchas veces, fuera de control, de modo temporal, nuestra imaginación reacciona vigorosamente contra la nueva realidad que incluye una ausencia. Esa imaginación «enferma», podríamos decirlo así, es responsable de muchas de nuestras acciones durante el pico de la crisis de luto y también de cómo

se grabarán esas inusuales circunstancias en nuestra memoria. En ese momento, la imaginación puede imponerse a la razón. Creo que fue Mark Twain quien dijo que, ante una imaginación enferma, las pruebas de la razón tienen pocas posibilidades de triunfar.

El instinto y la imaginación consiguen que, bajo la apariencia de un comportamiento normal, la persona que está de luto actúe como si no pasara nada, a pesar de que muchos aspectos racionales de su personalidad puedan sufrir desequilibrios. No se trata de la *belle indifference* que una persona muestra, bajo histeria, frente a una situación potencialmente grave. Pero la viuda podría resistirse a aceptar lo que tiene la muerte de inexorable, y pretender que el proceso, de un modo mágico, pueda ser revertido...

Antes de seguir tengo que hacer una confesión. Cuando comencé a escribir esta sección imaginé que pondría juntos la famosa elegía de Miguel Hernández y quizá algún otro poema sobre el luto y el dolor de la pérdida de un ser querido de un poeta internacional, quizá John Donne, hablaría de Freud y los psicólogos, luego de la psiquiatría moderna y los estudios sobre el luto y finalmente, de pasada, mencionaría los dos ensayos sobre el duelo que escribió Joan Didion tras la muerte de un ser querido. Estos eran los planes, y la verdad es que creo que habría sido un capítulo informativo y ameno, científico y compasivo y con una pizca de acento culto a la vez. Queda la idea para otra vez. No ha podido ser así. *El año del pensamiento mágico*, de Joan Didion, un libro del que se ha dicho que es «dolorosamente hermoso» —*Los Angeles Times*—, se apoderó de mí y cuanto más lo leía, más comprendía que este capítulo, si no en su totalidad —otras reflexiones merecen también un sitio aquí—, en una gran parte iba a recoger el análisis de su libro, una reseña, una antología de los mejores párrafos e ideas, y una meticulosa reflexión sobre el texto que está considerado el

mejor ensayo jamás escrito sobre el luto.

Así que la escritora, ensayista, *influencer* y líder cultural estadounidense, y en parte a mi pesar, se trasladó mediante un escalofrío eléctrico y emocionante desde la conclusión y el ribete del capítulo a la primera plana, ocupando los titulares. Y ahora sé que no podía haber sido de otra manera: Joan Didion no deja a nadie impasible.

Las páginas de *El año del pensamiento mágico*, escritas con descarnada sabiduría, muestran el alma frágil de la escritora en plena confusión y sufrimiento. La motivación para escribir: su marido ha fallecido. Aun así, Didion aparece ante el lector como una mujer extremadamente lúcida, una persona que, mucho más allá del mito en el que se había convertido (autora fría e inteligente; observadora aguda y crítica extraordinaria de la sociedad en la que vivía), era un ser humano susceptible y vulnerable, capaz de hablar sin ocultarse (casi como si no pasase nada) sobre lo más oscuro.

Entre las líneas sentimos que su cerebro, corazón, ojos y esqueleto están llenos de dolor, de un dolor por una pérdida que amenazó con volverla, literalmente, loca. «Era un pensamiento demente, pero es que yo estaba demente», reconoce desde el rincón de su cordura.

En otra gráfica descripción de la profundidad del dolor, Didion acude a una costumbre de la India donde la viuda expresa su sufrimiento del modo más brutal y definitivo posible. Ella dice entender (tiene sentido, dadas las circunstancias) el ritual *sati* de la India, en el que la viuda se arroja a la pira ardiente sobre la que yace el cadáver de su marido. Para la escritora lo que hace que la mujer se inmole en el fuego es el dolor producido por el luto. El dolor la empuja al suicidio para reunirse con él. Didion evita entrar en la polémica sobre cuánto había de «voluntario» en ese acto atroz, que fue prohibido en las primeras décadas del siglo XIX. Según ella, la

hoguera no es más que una metáfora física del lugar a donde el duelo ya habría trasladado a la viuda. La viuda ya vivía en el infierno, ya notaba el lamido de las llamas en sus huesos. Una brillante licencia poética que refleja claramente la profundidad y negrura del sufrimiento de la escritora. Para Didion todas las viudas que han querido a sus maridos, de un modo u otro, arden en vida en una hoguera. Se arrojan a esa hoguera.

El año del pensamiento mágico está repleto de frases memorables. Diamantes que el lector van encontrando en el camino por el que transcurren sus reflexiones y recuerdos. «La muerte no escribía dejando poca marca, no escribía a lápiz». La muerte ara surcos en la conciencia y la memoria de quienes la contemplan de cerca.

Y junto a sus mejores frases nos encontramos también con citas de otros escritores, brillantes, seleccionadas con extraordinaria eficacia y buen gusto, como esta: «Siento al despertar el telón de la noche, no el día» (Gerard Manley Hopkins). No es una afirmación cualquiera: no amanece durante el luto.

Las frases destacadas, por espléndidas que sean, no son lo más relevante del texto, sino el conjunto, el todo, el rosario de pensamientos, las espirales de emociones, memorias y desmemorias, el vaivén de raciocinio y locura, y el tono, un tono valiente, que no desciende nunca y que jamás defrauda.

El luto es considerado no como un dolor pasivo, sino como un sentimiento que requiere atención que exige acción. El luto no nos deja en paz, nos manipula, nos impide regresar, volver a ser quienes éramos antes de la pérdida del ser querido. El monólogo *in toto* es un triunfo y, por ello, fue una pena que su adaptación al teatro, con Vanessa Redgrave como protagonista y guion de Didion, no pudiese captar la brillantez del relato y cosechase las malas críticas que nunca tuvo el ensayo.

En el caso de Didion, escribir ofrecía una puerta de salida,

una vía de escape a una situación asfixiante. Y por eso escribe el ensayo como una forma de terapia, para combatir la tortura interna, la confusión mental, el vuelo irresponsable sobre el dolor y hacia la fantasía. Concentrada en redactar estas páginas, rememorando casi minuto a minuto las semanas que siguen a la muerte de su marido, Didion pensó que, si no podía curarse ni deshacerse de estas trágicas e irracionales sensaciones, al menos podía aliviarlas, convertirlas en un proceso crónico y más o menos llevadero. El resultado es más una catarsis que una sublimación. Y en esa génesis catártica, la autora se muestra desnuda, desorientada, y afirma y duda intermitentemente. El efecto estético e intelectual forman una aleación perfecta y producen un impacto emocional sinérgico, frente al cual no es posible mantenernos indiferentes. Uno quiere saltar al interior del texto y rescatar al personaje, librarla de esa situación.

El oficio, que de vez en cuando se asoma a la superficie del relato, nunca suplanta la autenticidad. Ese deseo terapéutico encontró el vehículo en el talento periodístico de la escritora —entrenado y refinado en artículos de prensa, ensayos, guiones y novelas—, que acabó fraguando sus trágicos sentimientos en un lenguaje universal.

Michiko Kakutani, la crítica del *New York Times*, comentó de *El año del pensamiento mágico* que se trata de

> un libro absolutamente demoledor que le da al lector un retrato indeleble de la pérdida, el dolor y la pena, todo narrado en detalle minucioso con el ojo inquebrantable y periodístico de la autora.

Así que ya podéis ir entendiendo cómo este libro de memorias, que a veces tiene la forma de un diario íntimo donde la interiorización se conjuga con la erudición, y la imaginación enferma tiene un intenso diálogo con un preciso

análisis, fue relegando mi atención sobre otros posibles enfoques del problema del luto, un tema de extraordinaria importancia en todas las enfermedades graves, incluyendo el cáncer. Y si tengo que seguir con confesiones (que parecen querer mezclarse con mis reflexiones), he de decir que el libro de Didion me transformó. Y creo que este efecto emocional será compartido por muchos lectores. A mí me pegó fuerte, me cambió profundamente.

La descripción de lo lógico e ilógico del dolor y del luto, de la vida y de la muerte, me sobrecogieron sobremanera, y sacudieron el «piloto automático» con el que viajaban desde hacía unos años mis opiniones de médico, de ciudadano de a pie, de persona que ha aprendido a vivir, más o menos conscientemente, más o menos como todo el mundo, distante y frío con respecto a la muerte. Sus páginas me zarandearon. Era como si me hubiese arrollado un tornado intelectual y emocional que mantenía mis redes neuronales dando vueltas, girando de derecha a izquierda y de izquierda a derecha, empujadas por los mil tópicos interrelacionados que la escritora me lanzaba, y en los que, mientras ella se sumergía en su interior con la valentía y la temeridad de un Amundsen o una valquiria, yo navegaba con dificultad entre el dolor del hielo y el dolor del fuego.

Didion escribe con la precisión y la sangre fría de un neurocirujano, y expone con claridad y a bocajarro lo que siente, consiguiendo que el lector se identifique con ella por muy absurdas (mágicas) que parezcan algunas de sus reacciones. Mientras tanto, en el trasfondo de todas las reflexiones, bajo la corriente de confesiones y memorias, la escritora mantiene congelada la silueta de un enterrador con su pala lista, llena de tierra, sostenida inmóvil en el aire —tan distante de ella como lo estaba el sepulturero de Hamlet—. En ese ambiente atemporal sobrevive Didion, quien no aceptó

durante muchas semanas lo que había ocurrido, o que creyó que lo que había ocurrido no tuviese remedio. Pensaba que, como si fuese uno de los guiones que había escrito, todavía se podía rebobinar la historia, comenzar de nuevo en el penúltimo capítulo y editar el final. Su locura transitoria insistía en un final feliz.

El libro narra principalmente el fallecimiento de su marido y el sentimiento de dolor y pena que esto le ocasiona. La tragedia, por si esta fuera poco, coincidió con dos ingresos hospitalarios de su hija Quintana, el primero por un shock séptico, que la mantuvo en una cama de hospital durante los días anteriores y posteriores a la muerte de su padre, y el segundo, un poco más tarde, aunque Didion estaba aún de luto, cuando Quintana sufrió una hemorragia cerebral grave. Así que las enfermedades de la hija, y los sentimientos que estas producen en su madre, se entrelazan con la desorientación y tristeza de una viuda que se resiste a aceptar la avalancha de cambios que está experimentando su vida.

Ser médico y neurólogo, y por ello haber tratado con pacientes a punto de fallecer, y también haberme relacionado con los familiares de los pacientes, que sufrían el luto, debería haberme preparado para lo que Didion me tiraba encima en cada página. Y supongo que en parte fue así, que mis experiencias actuaron de búfer, de escudo químico, y me protegieron, al menos parcialmente, de sufrir un impacto mayor. Es concebible que mi shock no sea comparable, en intensidad y duración, con la sorpresa y el descubrimiento que puede experimentar alguien que no haya tenido un contacto tan profesional y frecuente con la muerte como lo he tenido yo. Y más aún, si ese alguien está bajo la tremenda influencia del duelo por una pérdida reciente.

El libro también me mostró que, si bien había puesto mucho esfuerzo en entender y racionalizar la muerte de mis pacientes,

había dedicado mucho menos tiempo a comprender la «sintomatología» del duelo que experimentan los familiares.

Tener conocimientos de medicina, aunque no son necesarios en absoluto para entender la obra de Didion, ayuda a profundizar más en el texto porque la autora pasa muchas páginas esperando en las habitaciones de los hospitales, en las UCI, en las salas de rehabilitación. Y allí, además, hojea manuales de medicina general, de urgencias y libros de memorias de uciólogos. En muchas ocasiones, menciona terminología propia de los neurólogos, como la escala de Glasgow, el tronco cerebral, la midriasis bilateral de los fallecidos —una dilatación de la pupila que Didion compara con la negra inmensidad de la muerte—, la midriasis unilateral en pacientes con hemorragia cerebral, conexiones a máquinas de ventilación, traqueotomía, sonda de alimentación o encefalogramas.

No se asuste el lector por el lenguaje técnico porque Didion, cuando es necesario explicar un término para entender lo que quiere decir, lo explica. Y cuando no, confiesa que es porque ella tampoco lo entiende. En uno de esos momentos, narra lo mal que le supo que desconectaran el encefalograma de su hija, cuyo trazado podía ver en un monitor: ver las ondas del cerebro de su hija en coma o semicoma era importante para seguir manteniendo una «conversación» con ella. Por eso no le gustó que apagaran el monitor, a pesar de que era un indicativo de que su hija estaba mejorando y que no necesitaba una monitorización tan frecuente:

> Recordé haber leído en *Intensive Care* —un manual de cuidados intensivos de una UCI— que las enfermeras de la UCI del San Francisco General apagaban los monitores cuando el paciente se acercaba a la muerte, porque la experiencia les decía que los familiares prestaban más atención a las pantallas que al paciente que

estaba muriendo. Me pregunté si, en mi caso, habrían tomado la misma decisión. Y aún después de que me aseguraran que no, me sorprendía a mí misma evitando mirar la pantalla apagada de la máquina. Yo me había acostumbrado a ver las ondas cerebrales de Quintana. Era una forma de oírla hablar.

Mi primera experiencia con una muerte debida al cáncer se produjo durante mi infancia, no podría decir exactamente si tenía cuatro o cinco años. Fue entonces cuando mi madre me enseñó el retrato de una tía mía. «Se llamaba Maruja —me explicó, mientras mantenía en sus manos una foto de mi tía en blanco y negro— y era muy guapa». «Tuvo cáncer», siguió la explicación. Y pronunció la palabra cáncer casi en un suspiro. Es extraño cómo la imagen de mi tía, a quien acababa de conocer «en persona», se convirtió inmediatamente en un fantasma para mí, es decir, adquirió carácter y personalidad: alguien que había existido y que no había desaparecido, sino que ahora existía —al menos en el recuerdo de mi madre, que parecía haberle tenido gran afecto, y en aquella fotografía— y no existía al mismo tiempo. Para mi mente de niño no había ninguna contradicción en aceptar que ambas cosas eran posibles. Y desde ese momento, mi tía fue parte importante y esencial de mi familia —como lo había sido hasta entonces para los demás, aunque no para mí— como la mujer del hermano mayor de mi madre, aunque no estuviese de forma corporal entre nosotros. Es curioso cómo un niño puede construir un personaje y darle toda una biografía, con afectos y emociones incluidos, partiendo tan solo de los recuerdos que tenía mi madre, un retrato, y la impresión que causó en mí que me hablara sobre su muerte. Que la muerte se la había llevado para siempre. Probablemente esa fue la primera vez que estuve de luto.

Nunca me había preguntado por los sentimientos que me

produjo la información que me proporcionó mi madre, no sé cuánto tiempo después de que mi tía falleciera, pero Didion me explicó mis sentimientos y me ayudó a formular una respuesta. Para un niño la diferencia entre realidad y fantasía no es tan clara como para un adulto. Y Maruja podía seguir existiendo allí, en esa penumbra donde ni se está vivo ni se ha desaparecido del todo. Notaba por primera vez la ausencia de mi tía, y también, paradójicamente, sentí su presencia. Una presencia real, que aún siento ahora. Ese recuerdo llenó el pasillo y las habitaciones de la casa donde vivíamos como si se tratase de un miembro más de la familia a quien se podía oír respirar durante la noche o imaginarla asomada a la ventana, comentando sobre algo que ocurría en la calle. Sí, sentía todo eso; pero ¿por qué? Didion, hablándome a los ojos, me lo explicó con claridad: porque no quieres enterrarla. Nadie quiere enterrar a los muertos. Todos pretendemos de una manera u otra que puedan regresar. Y si regresan, porque podrían regresar, tú quisieras decirles: he estado pensando mucho en ti, y te he echado de menos, aquí está tu habitación y aquí, tu ventana. Era un aspecto del luto del que no era consciente.

No queremos enterrar a los muertos. Es curioso el pasaje del Nuevo Testamento —Mateo 8:22— donde Jesús le dice a un potencial seguidor que pide una prórroga: «Deja que los muertos entierren a sus muertos». Alguien trataba de excusarse de no seguir al profeta porque su padre estaba enfermo y quería esperar a que falleciese antes de unírsele. Era un intento de evadir su responsabilidad espiritual para cumplir con su responsabilidad terrenal. Pero, la frase: «Deja que los muertos entierren a sus muertos», vista desde el ángulo de este capítulo, y alejándonos de todo el contexto y la explicación religiosa, sugiere que los vivos tratan de mantener vivos a los muertos.

El año del pensamiento mágico comienza con la descripción de

la autora de cómo ocurrió la muerte de su marido y los detalles de los acontecimientos que siguieron: la llegada de los servicios médicos a su casa, el desplazamiento al hospital en ambulancia, la certificación de la muerte, la ayuda de la asistenta social para recoger la ropa y los objetos de su marido —que describe con detalle— y la petición de autopsia, incluso con el deseo de presenciarla —aunque luego se echará atrás— y más tarde la incineración. En estas primeras páginas, la autora nos explica también la estrecha relación que tenía con su marido: vivían juntos, trabajaban juntos, se contaban todo (una relación muy parecida a la que tenemos mi mujer y yo).

Desde el principio del libro queda claro que la muerte, aunque a veces alguien pueda predecirla, aparece en medio de la vida. Por muy enferma que esté la persona, para la familia la muerte sucede siempre en un instante. Un instante como cualquier otro. *Un instante normal*.

Y pronto aparece otra reflexión, sobre la premonición. Quien va a fallecer lo presiente. Y Didion, siempre erudita, cita *El hombre ante la muerte*, de Philippe Ariès, donde se comenta que, en el *Cantar de Roland*, el héroe parece tener un aviso previo de la llegada de su muerte. Y luego nos explica detalles de los últimos días de su marido en los que quizá también él pudo anticipar la suya, o eso le parece a ella.

Hay, por supuesto, otras referencias en la literatura que ella no menciona. A mí siempre me ha impresionado la anécdota de aquel poeta inglés que supuestamente predijo su propia muerte y la esperó durmiendo. Pero las premoniciones de este tipo no son infrecuentes en las obras de Shakespeare: Julieta tiene una visión de Romeo «como un muerto en el fondo de una tumba». El marido de Didion «vio», o ella piensa que pudo ver, la «flecha del tiempo» y como los segundos se arrastraban desde el instante normal, en el que estás vivo, al siguiente instante normal, en el que estás muerto. La vida y la muerte son parte

de un continuo, no son actos inconexos.

El pensamiento mágico, que da título al libro, surge por primera vez cuando una amiga decide llamar al *New York Times* para publicar la esquela. En ese momento la escritora piensa, aunque no se atreve a decírselo a nadie, ni siquiera a sí misma, que si publicase la esquela sería poco menos que enterrarlo vivo. Es un pensamiento desquiciado, propio de una mente dislocada. No tiene ningún sentido.

Didion entonces se pregunta si el luto, como pensaba Freud y piensan algunos psiquiatras, es una enfermedad mental. ¿Podría ser el luto un caso especial y reversible de un episodio maniaco-depresivo? ¿Un trastorno transitorio que se supera (un año es el plazo que se considera máximo dentro de la normalidad) sin necesidad de tratamiento? Si el luto fuese, al menos en parte, un trastorno de la mente, razona la viuda, eso justificaría que la cordura, la lógica de la vida y el sentido común estuviesen enturbiados durante el duelo. Según esta teoría, el luto produciría lapsus intermitentes de la razón, más o menos profundos, en los que la lógica sería substituida por la imaginación (como les ocurre a veces a los niños) para «retrasar» o «revertir» el inexorable final. No se trata, desde luego, de una psicosis verdadera, porque la escritora es consciente de cuán extremadas son sus ideas, y el trastorno del pensamiento nunca se convertirá en un delirio que impida la crítica racional sobre ellas, y entender en medio del dolor qué es verdad y qué es fantasía. La viuda sabe que es espectadora de una obra teatral en la que una persona fallecida no lo está en realidad. Como tal reconoce que es una ficción, pero al mismo tiempo no puede, o no quiere, apartar los ojos del escenario.

A lo largo de la historia otros escritores han analizado sus sentimientos tras la muerte de un familiar. En uno de mis poemas favoritos, Jorge Manrique en el siglo XV analiza lo que

siente cuando fallece su padre. En *Coplas por la muerte de su padre*, el poeta nos presenta claves del proceso que coinciden con el análisis de Didion, por ejemplo, que todo pasa en un instante, que la muerte llega por sorpresa, que con ella comienza el dolor y que es difícil poder seguir siendo quienes éramos antes del luto:

> *Cómo se pasa la vida*,
> *cómo se viene la muerte*
> *tan callando*;
> *cuán presto se va el placer;*
> *cómo después de acordado da dolor*;
> *cómo a nuestro parecer*
> *cualquiera tiempo pasado fue mejor*.

Joan Didion analiza el luto con más amplitud y añade ángulos psicológicos, creando nuevas dimensiones emocionales a la hora de acercarse a sentimientos como el que me sobrecogió durante mi niñez y que me impactó tanto que no he podido olvidarlo nunca. La norteamericana nos habla del amor en el entorno del matrimonio y de la maternidad, mientras Manrique comenta la pérdida dolorosa de un padre al que se quería. Manrique y Didion parecen estar de acuerdo en uno de los mayores efectos del desenlace, el sentimiento de que «cualquiera tiempo pasado fue mejor».

Joan Didion creó el arquetipo del discurso del luto. El texto nos provee de una brújula para que busquemos en la niebla que cubre el cerebro, sumido en un valle de lágrimas, la salida hacia la recuperación de nuestra vida después del luto; una vida en la que ya nunca seremos los mismos. *El año del pensamiento mágico* es un mapa de carretera para escalar el pozo al que nos ha arrojado el dolor y regresar a nuestro sendero: un viaje emocional y psíquico tan etéreo como real, tan impredecible como sólido, que solo nosotros podemos

iniciar y que es tan necesario como sentir bajo la suela de los zapatos la tierra que pisamos cada día. Una senda que un día nos llevará, como decía Jorge Manrique, al merecido definitivo descanso:

Nuestras vidas son los ríos
que van a dar en la mar,
que es el morir:
[...]
Partimos cuando nacemos,
andamos mientras vivimos,
y llegamos
al tiempo que fenecemos;
así que, cuando morimos,
descansamos.

Porque la viuda se niega a que el fallecido descanse. Eso sería traicionarlo. Cuando comencé a discutir la estructura de este libro con Silvia Bastos y luego con Berta Noy, de Ediciones B, tenía muy claro que no iba a poder hablar de cáncer sin mencionar el dolor de perder a un familiar o a un amigo a causa de esta enfermedad. Los capítulos más centrados en ciencia y medicina serían más fáciles de escribir (al menos eso pensaba yo), pero este otro dedicado a los familiares de pacientes que han fallecido de cáncer iba a ser uno de los más necesarios, porque no hay tanta información ni tanto análisis disponible para un público sin formación en psicología o medicina. Así que, si los otros capítulos estaban escritos pensando en los pacientes con cáncer, este se lo debía a sus familiares.

El cáncer sigue siendo una enfermedad muy frecuente y una de las causas de muerte en nuestra sociedad. Esas dos fatídicas estadísticas son responsables de que muchos hayamos tenido que vestir de luto por el fallecimiento de alguna persona

cercana. En algunos casos es una hermana, un padre o la mejor amiga, gente muy importante para nosotros. Su pérdida produce un dolor desgarrador. Cuanto más se quiere, más necesitados quedamos de su presencia, de su compañía, de sus sonrisas y abrazos. Y hay algo más: un auténtico tsunami emocional que quizá nos sorprenderá porque no esperábamos la andanada de sentimientos que se agolpan de modo frenético y errático. Nos enfrentamos cara a cara, siempre demasiado pronto, con un hecho completamente disruptivo: que esa persona no regresará a nuestras vidas. Todos estos aspectos, toda esa turbulencia, consiguen que destilar las emociones, metabolizar el dolor, se haga muy complicado. Y que, por ello, sorprendentemente, nos neguemos durante un tiempo a ser lógicos, a actuar con sentido común. Así expresa Didion la miscelánea de sensaciones que la invaden en el momento en que se plantea una cosa tan sencilla y natural como deshacerse del calzado de su marido:

> El duelo resulta ser un lugar que nadie conoce hasta que se llega a él. Sabemos que alguien cercano a nosotros podría morir, pero no miramos más allá de los pocos días o semanas que siguen inmediatamente a esa muerte imaginada. Malinterpretamos incluso la naturaleza de esos pocos días o semanas. Podríamos esperar que si la muerte es repentina sentiríamos un shock. Pero no esperamos que este shock sea aniquilador, que disloque tanto el cuerpo como la mente. Podríamos esperar estar postrados, inconsolables, desquiciados por la pérdida, pero no contemplamos que podemos volvernos literalmente tan locos como para creer que el esposo está a punto de regresar y necesitará sus zapatos.

Deshacerse de los zapatos —como escribir la esquela— sería negarle la posibilidad de volver. Más adelante, la escritora se planteará si borrar o no el último mensaje en el contestador del teléfono que había dejado su marido. En ese caso, Didion

pensaba que borrarlo y sustituirlo por otro sería traicionar a su esposo. Hay algo de psicología freudiana clásica en esa reacción: eliminar su voz es eliminarle a él.

Este pensamiento mágico lo han tenido muchas personas durante el luto o incluso años después de la muerte de la persona querida. Susan Sontag comentó sobre la muerte de su padre, que ocurrió durante su infancia: «Parecía completamente irreal, no tenía ninguna prueba de que estuviera muerto y durante años soñé que se presentaba un buen día en la puerta de casa». Y en una ocasión Paul Auster expresó que una de las características de hacerse mayor consiste en que se habla con los muertos. Y bueno, mis padres, después de fallecer, comenzaron a asomarse por mis sueños, donde no hacen cosas particularmente memorables, sino que solo pasan por allí, como para dejarse ver, impidiendo que los entierre y los olvide...

A lo largo de su prolongada vida —murió a los ochenta y siete años en la víspera de la Nochebuena de 2021, después de haber sufrido durante mucho tiempo los síntomas debilitantes de la enfermedad de Parkinson— publicó varios libros de ensayos, y también varios guiones, además de cinco novelas. Como había hecho Truman Capote con anterioridad, Didion formó parte de los escritores que confeccionaron un estilo nuevo de periodismo en el que, alejándose de la objetividad pura —esa entelequia que se exige a los reporteros y nos venden los telediarios oficiales—, mezclaban la investigación y los hechos reales con una prosa exquisita, anécdotas divertidas, crítica social y reflexiones personales.

Como a muchos, si viajo me gusta leer algo relacionado con la travesía. Y si puedo leo los libros de algún autor local de la ciudad que visito. Recuerdo leer los ensayos de Joan Didion, quizá por primera vez, en uno de los viajes a una universidad de California, cerca de Los Ángeles, donde estudiaba uno de

mis hijos. Sus libros estaban entre los favoritos de otro de mis hijos y nos gustaba comprarlos en Wroman´s, una librería independiente de Pasadena —donde tenían todos sus títulos como si constituyesen un altar—. Leerla allí, en su territorio, añadía interés y veracidad a sus relatos y ensayos. Y hacía más fácil situar sus descripciones y reflexiones en el contexto geográfico y cultural que las había inspirado. Apoyada en un coche deportivo con sus icónicas gafas de sol negras, Didion nos observaba con frecuencia desde alguna fotografía colgada en una librería o desde nuestra imaginación.

El año del pensamiento mágico es un libro totalmente diferente, aunque tan profundo como esperaba —quizá incluso más—, un libro valiente, escrito sin tomar prisioneros emocionales. Así explica la autora los motivos por los que escribió el libro, entre los que no cuentan ni el objetivo costumbrismo ni la fría literatura:

> Es mi intento de dar sentido al periodo, semanas, meses, durante el cual me liberé de cualquier idea preconcebida que tenía sobre la muerte, la enfermedad, la probabilidad y la suerte, la buena y la mala fortuna, el matrimonio, los hijos y la memoria, sobre el dolor, sobre el modo de enfrentar y de no enfrentar el hecho de que la vida termina, sobre la superficialidad de la cordura, sobre la vida misma.

La importancia de este ensayo en un libro sobre cáncer radica en que llega donde no alcanzan los consejos de los médicos ni las recomendaciones de los asistentes sociales. Joan Didion, a diferencia de estos profesionales, le dedica tiempo a sentarse con quienes sufren el luto, hombro con hombro, página a página. De alguna manera, la autora cubre un vacío emocional y psicológico que la sociedad no había sabido cubrir hasta entonces.

Sus palabras, aunque no pueden servirnos como consuelo

total, como vacuna del dolor —no es un libro de autoayuda—, nos muestran un camino hacia la comprensión y aceptación de un sentimiento desgarrador. Un dolor muy diferente al dolor físico, pero que no es del todo abstracto y que, por lo tanto, muchos de sus aspectos pueden ser descritos con precisión. O, al menos, ella puede hacerlo. No es una emoción constante que paulatinamente nos descoyunta el corazón y el estómago, como si fuera una boa constrictora. Parece provenir de un punto lejano, impreciso, perdido en las sombras. Desde allí se desploma sobre nosotros en forma de ráfagas, de paroxismos, como la luz de un faro que nos daña intermitentemente la vista. Unas descargas que se acompañan de componentes físicos y que, en ocasiones, tienen el efecto similar al de un electroshock. Son sensaciones que comienzan siendo una aprensión mental, pero que, con el aumento de su intensidad, en el apogeo de la crisis, provocan temblor de las rodillas, visión borrosa, sensación de que las piernas no pueden sostenernos de pie y que caeremos o nos desmayaremos.

El efecto de los síntomas consigue crear la impresión de que nuestras rutinas diarias, la vida monótona y mecánica del pasar de las horas y los días ocupados en nuestro trabajo o nuestras actividades personales y sociales, dejan de tener sentido. Todo cuanto nos rodea, en medio de la crisis, parece absurdo. El instante de esa muerte puede eliminar, como le ocurre a la autora, el sentido y la razón de las acciones de la persona de luto.

Sentirse triste, llorar, tener dificultades para dormir o para concentrarse debido a la pérdida de un ser querido es una respuesta normal y natural. Salir del luto, aunque se tarde meses, no suele requerir la intervención médica y por eso se dice que el duelo no es una enfermedad ni una situación permanente. Es un proceso que tiene principio y fin. Pero no es así siempre; hay excepciones. Y entonces el duelo se magnifica.

En un 10 por ciento de los casos, el luto se prolonga y sus síntomas no pueden ser soportados o superados por la persona que ahora es una paciente y requiere la ayuda de especialistas en medicina y psiquiatría. Estos duelos patológicos pueden ser muy severos e incluir síntomas de depresión. Pero sufrir el agravamiento de una enfermedad coronaria previa o tener un infarto de miocardio por primera vez es una situación tan frecuente o más que la depresión. La sobrecarga que supone para el corazón —sobre todo para uno enfermo— o cansado por la edad, el inesperado y profundo estrés del luto y la liberación exagerada de catecolaminas —las enzimas relacionadas con situaciones que se perciben instintivamente como de peligro extremo— son causa de hipertensión arterial y de arritmias, y aumentan el riesgo de dolencia coronaria aguda. Existe, de hecho, un tipo de enfermedad del miocardio, denominada miocardiopatía de Takotsubo, descrita precisamente en personas que sufren la pérdida de un ser querido, y por eso se la denomina también «enfermedad de los corazones rotos». Asimismo, pueden presentarse anomalías del sistema endocrino capaces de agudizar una enfermedad crónica o propiciar el inicio de una nueva. El estrés causado por el luto lleva a una disminución de la eficacia del sistema inmune y puede empeorar cualquier trastorno basal, incluyendo un cáncer no elocuente hasta ese momento. Por todo ello, a veces, la pareja del fallecido muere poco después.

Si dos personas viven solas y están muy unidas, la muerte de una de ellas genera un sentimiento grave de inseguridad en la otra. Didion explica que se sintió vulnerable, frágil e inestable después del fallecimiento de su marido: temía caer en la calle porque nadie podría ayudarla (cambió el modelo de zapatos para disminuir la posibilidad de una caída); llevaba el teléfono al baño por si le ocurría algo allí; dormía intranquila porque no recordaba si había apagado el fuego de la cocina, y se sentía

indefensa ante las menores cosas de la rutina diaria. Afrontar cualquier nimiedad sola se le hacía una montaña. Y luego, si terminados los temores del día, conseguía dormirse, le dolía despertarse en la cama sola... Y con ese dolor comenzaba el nuevo día.

Otros aspectos que puede describirse son los elementos que construyen el luto. El dolor del duelo es instigado por la memoria y los recuerdos: imágenes mentales, rutinas y pasajes de la vida anterior: recordamos cómo éramos cuando nuestra pareja vivía; ahora, en su ausencia, ya no somos los mismos; nos falta el interlocutor necesario para crear situaciones parecidas a las del pasado. Y así se perpetúa un dolor y sucede el naufragio emocional en la tragedia.

El conjunto de todas esas situaciones y fenómenos alimentan los aspectos mágicos, aquellos que dan título al ensayo de Didion. Esas situaciones surreales llevan a la persona que está de luto a seguir haciendo las mismas cosas que hacía con el fallecido, manteniendo rutinas que compartían, iniciando conversaciones en las que predicen qué diría o cómo reaccionaría su compañero. Pero su compañero ya no está. Así lo explica Didion:

> No podía contar las veces durante el día en que surgía algo que necesitaba decirle. Este impulso no terminó con su muerte. Lo que terminó fue la posibilidad de obtener una respuesta.

De una manera oblicua, *El año del pensamiento mágico* se acerca a *Pedro Páramo*, la novela de Juan Rulfo, obra maestra del realismo mágico.[28] En ese libro de fantasmas que habitan entre vivos, o vivos que caminan entre muertos, donde la frontera entre los dos mundos es una fina línea de trazado poco concreto, la muerte de una persona no lo aleja de la familia. Los fallecidos siguen dando vueltas a nuestro alrededor,

hablamos con ellos, actuamos como si ellos estuvieran vivos, pensando que están vivos. Didion confiesa tener sentimientos parecidos. Da igual que no nos contesten, seguimos hablando con ellos; no importa que sepamos —porque lo sabemos— que no volverán a calzarse esos zapatos porque los guardaremos como si se hubiesen ido de viaje. La memoria durante el luto, como Juan Rulfo interpreta magistralmente en *Pedro Páramo*, nos juega malas pasadas: vivos y muertos conviven mágicamente en el mismo plano. Y es esa memoria la que nos impide «alejarnos» de la persona fallecida.

Para los especialistas en física quántica, que dudan de la existencia real de un tiempo objetivo (que incluso afirman que el tiempo no existe, véase, *El orden del tiempo*, de Carlo Rovelli), la memoria construye el tiempo: un instante presente, como la nota que escuchamos, no tiene sentido sin el recuerdo de las notas anteriores, y es la permanencia en la memoria de las notas anteriores, que ya no existen, lo que consigue que la música fluya como si avanzase en el tiempo, pero solo avanza en la memoria. La memoria crea el tiempo o la ilusión de que el tiempo progresa hacia delante. La sinfonía de hechos de la vida real también basa su sentido en los recuerdos. Y cuando no hay otra cosa, otra posibilidad, esos recuerdos pueden reemplazar, aunque sea brevemente, aunque lo hagan desafiando nuestra cordura, la esencia real del momento presente: si solo recordamos, prevenimos el futuro, si no olvidamos, nuestro compañero seguirá vivo. Aunque para ello debamos renunciar al ejercicio de la razón.

Los actos, las actitudes, las costumbres del fallecido —como las del esposo de Didion— siguen flotando en el aire de nuestra casa, en los paseos, en las idas y venidas del trabajo, en los momentos que escuchamos la radio en el coche, en el disfrute de los pájaros cantando una mañana de primavera.

Volviendo a Paul Auster y a su comentario de que una parte

esencial de hacerse viejo es establecer la rutina de hablar con los muertos, he de confesar aquí que aún hablo con mi abuela materna, a la que perdí de un cáncer hace más de medio siglo. Mi abuela falleció con más de ochenta años de un cáncer abdominal, según me dijo mi madre, un tumor de las vías biliares. Por aquel entonces yo tenía once años y mi familia se había trasladado a Alcázar de San Juan, en el corazón de La Mancha del *Quijote*.

Mi abuela era, con diferencia, la persona con más personalidad de la familia y su carácter marcó mi infancia. Recuerdo cómo esperaba a cobrar su mínima pensión para comprarme un juguete y cómo me animaba a diario a ser más fuerte, a creer que podría con todo. Me representaba el mundo como una superficie maleable, que podíamos modelar de acuerdo a nuestra voluntad. Para ella, que había sobrevivido a la Guerra Civil y a la posguerra, la vida seguía en el campo de batalla donde el valor se probaba cada día y, al llegar la noche, uno se acostaba sabiendo que había ganado algunas de esas batallas y había perdido otras. Como ella me contó, esa mentalidad la había ayudado a superar que sus hijos tuvieran que huir de Asturias y refugiarse en Francia durante la Guerra Civil. Fue esa misma actitud la que la ayudó a recibirlos cuando volvieron a casa terminada la contienda. Su carácter fue necesario para superar las carencias y los desafíos de la posguerra, en ocasiones peores que las sufridas durante el propio conflicto bélico. Y todo ello lo hizo viuda de un hombre del que hablaba poco, y del que yo solo había visto un retrato del que recuerdo a medias (o quizá me las imagino) las facciones.

Mi abuela se puso enferma en Alcázar de San Juan y la llevaron a un hospital de otra ciudad, donde falleció. A mí no me explicaron qué había ocurrido hasta pasadas unas semanas. Quizá pensaron que no hacía falta, o que un niño no tenía por

qué saber esas cosas, o que podrían ahorrarme el dolor. Fuese como fuese, durante noches de semanas, meses y años lloré su ausencia. Pero no estoy seguro de que llorase su muerte. Creo que me dolía el resultado que esa muerte me había infligido: soledad. Porque, por primera vez en mi vida, hizo sentirme solo. Solo, aunque estuviese rodeado de familia y amigos; solo, como se siente alguien que espera a un gran amigo para irse a un viaje: da igual que todos los demás vengan contigo si ese amigo no está presente en el momento de la partida. Solo entre todos los demás. Mi abuelita, con su presencia, llenaba espacios de mi vida como no había entendido hasta que la perdí. Un vacío que, ahora sé, cuando he vivido tanto, nadie podrá volver a llenar.

Pasó mucho tiempo antes de que alguien me enviase el retrato de boda de mi abuela: allí estaba, vestida de un negro de fiesta, toda su personalidad captada en la foto. Y su marido, de facciones reconocibles, aunque muy diferente a la fotografía de su madurez que había visto en mi niñez. Inmediatamente enmarqué el retrato. Y desde entonces no tengo por qué dirigirme al espectro del recuerdo, porque puedo hablar directamente con ella: para pedirle consejo, para buscar el valor para seguir adelante, para pensar que si nos esforzamos podemos cambiar el mundo, para celebrar mi coraje y para enjuagarme las lágrimas, que lavan las derrotas.

En *El año del pensamiento mágico* Didion nos cuenta, o mejor dicho se cuenta a sí misma, cómo sintió la muerte de su marido, compañero, colaborador y amigo, que falleció unas semanas después de su cuarenta aniversario de boda. El relato de esa muerte coincide con comentarios constantes sobre las enfermedades, potencialmente letales, que sufrió su hija, Quintana. Esta acabaría falleciendo a los treinta y nueve años de una pancreatitis menos de dos años después de la muerte de su padre, y ese dolor, parecido y diferente, originó otro libro de

memorias titulado *Noches azules*.

En *Noches azules*, el dolor tampoco llevó a Didion a la autocompasión o a la desesperación. Publicado seis años después de *El año del pensamiento mágico*, Didion se propuso escribir una despedida a su hija. La escritora sublima el dolor para poder reflexionar sobre su propia existencia; una vida a la que por primera vez contempla como algo finito, como un periodo que terminará, que llegará a su fin. Un final al que nos acercamos, si nos respetan los males, a través de un proceso imparable e irreversible de envejecimiento. Y así, Didion (como le ocurre a Susan Sontag durante su tercer cáncer) se hace mortal: acepta y comprende la muerte.

Somos seres mortales. Sabemos que algún día moriremos, no tenemos dudas sobre ello, no fantaseamos con la realidad. Nacemos, vivimos y un día, en el futuro, diremos adiós a todo. Sabemos esto, somos conscientes de ello. Y nos gustaría ser inmortales. En un artículo publicado en *La Nueva España*, el periódico asturiano, tuve la oportunidad de reflexionar sobre este tema. Decía entonces:

> Hay personas que aspiraron a no morir nunca. En *Sapiens*, Yuval Noah Harari, nos cuenta la historia de Gilgamesh, que fue escrita en el segundo milenio antes de la Cruz. En esa leyenda se nos refiere cómo el descubrimiento de la muerte sorprende y preocupa al monarca. El profesor Harari lo cuenta así:
>
> > Un día, el mejor amigo de Gilgamesh, Enkidu, murió. Gilgamesh se sentó junto al cuerpo y lo observó durante muchos días hasta que vio un gusano que salía de la fosa nasal de su amigo. En ese momento, Gilgamesh fue presa de un terrible horror, y resolvió que él nunca moriría.
>
> Gilgamesh, como sabemos, fracasó; todos nosotros moriremos sin remedio: somos seres tan privilegiados como mortales. La vida tiene

un punto final. O si el lector se ampara en su fe religiosa (o si es un ateo al que le gustan las sorpresas): puntos suspensivos... Hay ricos —algunos quizá por aquello del ojo de la aguja— que no quieren morir y han creado el proyecto Gilgamesh.

Una aventura financiada por multimillonarios de Silicon Valley, el proyecto Gilgamesh está guiado por individuos cuya intención es vivir para siempre —o morir en el empeño (el chiste es de Groucho Marx)—. Hombres blancos (Musk, Bezos, Kurzweil) que, jugando a demiurgos, exigen la eternidad a golpe de talonario. Una vida eterna suena más a deseo que sueño. Porque la muerte les acarrearía una quiebra total, perder todo lo acumulado. Y es que el miedo a la muerte, ya lo advertía Hemingway, aumenta en proporción exacta al crecimiento de la riqueza.

Y terminaba el artículo hablando de que la muerte puede ser el descanso necesario después de una vida:

La vida de Montaigne estuvo llena de tragedias que nunca ocurrieron, pero muchas vidas cortan como cuchillos (Ángel González). Este es un valle de lágrimas donde somos prisioneros, no de la Arcadia del poeta andaluz, sino de los holocaustos del presente. Quizá por mi profesión me lleguen con más frecuencia que a otros las malas noticias: pero ahí afuera abundan las desgracias. Cuando la vida es un himno al dolor o una tormenta infinita, la muerte no tiene por qué ser ni blues ni naufragio. Y quien ha vivido suficiente y con la suficiente conciencia sabe que partimos cuando nacemos y andamos cuando vivimos, así que cuando morimos descansamos. Y así también lo creyó Joseph Conrad, el autor de *El corazón de las tinieblas*, que escogió para su epitafio los inmortales versos de Edmund Spenser:

Dormir al acabar el trabajo,
puerto tras la tormenta,
paz a continuación de la guerra
y muerte después de la vida
complacen enormemente.

Nos aceptamos mortales, pero *sabemos* que la muerte no nos

va a venir a buscar ahora, en este momento o en el momento siguiente. Esa negación provisional de la muerte nos permite planear nuestras vidas, entre sueños y ambiciones. Por otro lado, ese mismo sentimiento puede llevarnos a no sentir la intensidad requerida para perseguir las metas importantes de la vida y ocuparnos de cosas que realmente no nos interesan o que detestamos, trabajando en labores que no deseamos, viviendo en ciudades donde no queremos vivir, relacionándonos con personas que no nos interesan. Ese falso sentimiento nos permite vivir, literalmente, «matando el tiempo». Devolvernos la concentración en la muerte, que aparecerá en mitad de la vida, es un regalo que nos hacen los pacientes. Enfermos que fallecen, siempre demasiado pronto, siempre antes de tiempo.

Recuerdo que alguien, pero no quién, me comentó que los ojos pierden su brillo con los años: no son las arrugas a su alrededor las que envejecen la mirada, sino la pérdida de brillo de la luz en la esclerótica, el iris y la córnea. Didion explica su idea de la vejez e incluye ese concepto. En *Noches azules*, afirma que su mente no podía despegarse del concepto de envejecimiento, proceso que ella describe como el inevitable y progresivo desvanecimiento, «la muerte del brillo». La vejez es la promesa de la muerte: una advertencia de un peligro futuro, poco definido e inevitable. Nunca es demasiado tarde para ser conscientes de la muerte. Para ella, la muerte define qué es la vida.

En *El año del pensamiento mágico*, la escritora acepta ante nosotros que la muerte es irreparable. Se da cuenta de que sus seres queridos, aquellos que han fallecido, no regresarán, no volverán a casa, no los verá nunca más. Aun así, no puede deshacerse del despertador que le regaló una Navidad su marido, y que ya no funciona, o de unas plumas, también regalo de él, que están demasiado secas para escribir, o del olor

de una colonia o del libro que él leía cuando falleció. Y durante los sueños, Didion se relacionaba con su marido como si estuviese vivo.

Mientras escribe *El año del pensamiento mágico* piensa que, a través de los párrafos, se mantiene en contacto con él; eso hace que le resulte fácil escribirlo (lo terminó en menos de tres meses), pero también que le duela darlo por terminado (y romper la comunicación). Alargar el libro supone prolongar su relación con alguien que estaba allí, presente. Alguien que en ocasiones le leía en voz alta partes de las novelas que ella había escrito, a veces para criticarla, muchas otras para halagarla: «No me vuelvas a decir que escribes mal», le dijo después de leer una escena de una novela. Terminar el libro era poner un final definitivo a su relación con él, el adiós definitivo. ¿Y cómo podría terminarlo sin él? En todos los relatos anteriores los comentarios de su marido habían sido una parte clave del proceso de ultimar el borrador definitivo.

Las reflexiones de Didion parecen también estar dedicadas a librarse de esa sensación irreal (aún está vivo) o a la aceptación de que solo es un pensamiento falso. Porque aceptar la muerte es necesario para mitigar el dolor, y recuperar la cordura, esa terrible cordura que nos mantiene pegados al suelo, lejos de la nube mágica de las falsas ilusiones:

> Sé por qué tratamos de mantener vivos a los fallecidos: tratamos de conservarlos vivos para mantenerlos con nosotros. También sé que, si queremos seguir vivos, ha de llegar el momento en el que debamos renunciar a los difuntos, dejarlos ir, mantenerlos muertos.

Y comprender esto, en muchas ocasiones, es parte del sanar. Pero enterrarlos no significa olvidarlos o que el dolor desaparezca completamente. Porque el luto es parte del amor, y como cantó Leonard Cohen, «Ain’t no cure for love». No hay

cura para el amor.

Y ese amor que aún sigue fluyendo desde el ser querido que se ha ido hacia nosotros —a través de la memoria racional y lógica, ahora sí— es la fuerza que nos ayudará a seguir adelante sin él. Sabemos que ha fallecido, y podemos recordarlo y quererlo. La muerte sucede aunque pretendamos ignorarla y sucede sin sentido, sin que podamos explicarnos el porqué. Didion utiliza la frase «nadie vigila al gorrión» para expresar que nadie, ni siquiera Dios, la vigilaba a ella. Nada tiene sentido. La gente muere, por ninguna razón. Y los demás han de seguir adelante.

Didion expresa este sentimiento y este conocimiento de una manera extraordinariamente bella en el último párrafo de *El año del pensamiento mágico*. Y recuerda, en un postrero homenaje a su marido, que él la preparó para superar el duelo:

> Me acuerdo de cuando entraba nadando con él en la cueva de Portuguese Bend, en el oleaje de aguas transparentes, en la forma en que la corriente cambiaba, en la rapidez y la fuerza que ganaba cuando se estrechaba entre las rocas de la base del cabo. La corriente tenía que ser la adecuada. Teníamos que nadar en el momento mismo en que llegaba la corriente adecuada. No pudimos hacerlo más de media docena de veces como mucho durante los dos años que vivimos allí, pero lo recuerdo. Cada vez que lo hacíamos a mí me daba miedo que perdiéramos la corriente en el momento de regresar, que nos quedáramos rezagados, que calculáramos mal. John nunca tenía miedo. Tienes que sentir el cambio del oleaje. Tienes que adaptarte a sus cambios. Me lo dijo. No hay nadie vigilando al gorrión, pero él me lo dijo.

BIBLIOGRAFÍA

A continuación, incluyo una lista de libros que he leído durante la preparación de este volumen. La mayoría de ellos pueden ser leídos independientemente de la formación o profesión del lector. Además, en el texto principal están citados otras obras y hay referencias a artículos de periódicos y de revistas científicas. He obviado, siempre que ha sido posible, nombrar textos de medicina y de ciencia, aunque han sido parte de mi instrucción profesional, porque solo tendrían interés para los especialistas en esos temas. Dichoso el lector que caiga en la tentación de leer algunos de los libros mencionados, que están mejor escritos y son más interesantes que el mío.

Aktipis, Athenas, *The Cheating Cell: How Evolution Helps Us Understand and Treat Cancer*, Princeton University Press, 2021.

Arney, Kat, *Rebel Cell: Cancer, Evolution, and the New Science of Life's Oldest Betrayal*, National Geographic Books, 2020.

Auster, Paul, *Brooklyn Follies*, Barcelona, Seix Barral, 2022.

Belkin, Lisa, *First, Do No Harm: The Dramatic Story of Real Doctors and Patients Making Impossible Choices at a BigCity Hospital*, Fawcett, 1994.

Boyer, Anne, *Desmorir: una reflexión sobre la enfermedad en un mundo capitalista*, Madrid, Sexto Piso, 2021.

Canavan, Neil, *A Cure Within: Scientists Unleashing the Immune System to Kill Cancer*, Cold Spring Harbor Laboratory, 2018.

Dettmer, Philipp, *Immune: un viaje al misterioso sistema que te mantiene vivo*, Barcelona, Deusto, 2022.

Didion, Joan, *El año del pensamiento mágico*, Barcelona, Literatura Random House, 2015.

Duffin, Jacalyn, *Medical Miracles: Doctors, Saints, and Healing in the Modern World*, Oxford University Press, 2009.

Graeber, Charles, *La inmunoterapia y la carrera para curar el cáncer*, Barcelona, Obelisco, 2023.

Greaves, Mel, F., *Cancer: The Evolutionary Legacy*, Oxford University Press, 2000.

Kafka, Franz, *Un artista del hambre*, Madrid, Casimiro, 2012.

Mann, Thomas, *Cuentos completos*, Barcelona, Edhasa, 2010.

Marchetto, Marisa Acocella, *Cancer Vixen: mi lucha contra el cáncer*, Barcelona, Ediciones B, 2007.

Martin, Sean, *A Short History of Disease: Plagues, Poxes and Civilisations*, Pocket Essentials, 2022.

Mukherjee, Siddhartha, *El emperador de todos los males*, Barcelona, Debate, 2014.

Olson, James, S., *Making Cancer History: Disease and Discovery at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center*, JHU Press, 2009.

Pecorino, Lauren, *Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics*, Oxford University Press, 2021.

Picoult, Jodi, *La decisión más difícil*, Barcelona, Zenith, 2006.

Roiphe, Katie, *The Violet Hour: Great Writers at the End*, Londres, Virago Press, 2017.

Rousseau, Jean-Jacques, *El contrato social*, Madrid, Akal, 2016.

Rulfo, Juan, *Pedro Páramo*, Madrid, Cátedra, 2005.

Russell, Bertrand, *Historia de la Filosofía Occidental*, tomos I y II, Barcelona, Espasa, 2010.

Sáez, Cristina, *La ciencia de la microbiota: Cómo alimentar a tus bacterias intestinales y cuidar tu salud cocinando*, Barcelona, Cúpula, 2022.

Sekeres, Mikkael, A., *When Blood Breaks Down: Life Lessons from Leukemia*, Cambridge (EE.UU.), MIT Press, 2020.

Solzhenitsyn, Aleksandr, *Pabellón de cáncer*, Barcelona, Tusquets, 1993.

Sontag, Susan, *La enfermedad y sus metáforas / El sida y sus metáforas*, Barcelona, DeBolsillo, 2008.

Tarnower, Hermann y Baker, Samm Sinclair, *The Complete Scarsdale Medical Diet: Plus Dr. Tarnower's Lifetime Keep-Slim Program*, Bantam, 1982.

Tolstói, Lev, *La muerte de Iván Ilych*, Madrid, Alianza, 2011.

Ujvari, Beata, Thomas, Frederic y Roche, Benjamin, *Ecology and Evolution of Cancer*, Academic Press, 2017.

EPÍLOGO

Recuerdo bien cuando me llamó Laura Fonseca, de *El Comercio*, para decirme que su periódico quería darme un premio. Estaba sentado en el pequeño muro que separa en Calafell, el pueblecito pesquero de Tarragona, la playa de su paseo marítimo. Me emocioné, como cabe esperarse y un poco más. Era un reconocimiento que venía de Asturias y eso significaba mucho para mí. Viajé a Gijón con dos ideas: mostrar agradecimiento y ayudar a vender periódicos (una labor que tiene todo intelectual que se precie de serlo). Dos misiones terrenas. Recuerdo también de modo nítido cuando, al leer en el diario la lista de los premiados, encontré a Olvido García Valdés, Premio Nacional de Poesía. En la sección donde se destacaban sus enormes méritos habían incluido varios poemas suyos. Leer aquellos versos me causó una profunda impresión. ¡Nunca había leído nada parecido! Era poesía, pero no era poesía «corriente». Me emocionaron tanto que tuve que ir a decírselo a ella que, por casualidad, se encontraba, junto a su marido Miguel Casado, en el mismo café donde yo estaba con mi familia.

—Ah, pero ¿han publicado algunos poemas?

—Sí —le dije moviendo esperpénticamente los brazos— y el de la nutria de agua es increíble…

—No me digas que han publicado el de la nutria… [29]

—Sí, espera que te paso el periódico.

Después de la entrega de premios acudimos a una cena de homenaje. Y en la mesa me senté, otra vez por casualidad, frente a Olvido y Miguel. Hablamos de literatura, de Borges a

Bolaño, de Juan Ramón Jiménez a Machado. Y una cosa quedó clara: Olvido y Miguel expresaban opiniones documentadas, «profesionales», expertas, pero con puntos de vista muy originales: los ángulos desde los que veían la filosofía y el arte no son los que tenemos la mayoría de nosotros. Y yo iba, con cada afirmación y con cada aclaración, de asombro en asombro. Aquellas dos personas tenían una opinión particular, única y extraordinaria del arte y los artistas. Y una cosa más me impresionó de Olvido: ella había tenido cáncer y conocía de primera mano qué significa estar enferma. De hecho, había escrito bastante sobre ello. Terminada la cena intercambiamos direcciones y teléfonos.

Cuando regresé a Houston, Olvido, que acababa de ser nominada para el Premio Reina Sofía de Poesía Iberoamericana 2022 —y que ganaría—, me mandó algunos libros suyos, particularmente una antología publicada por Cátedra: *Dentro del animal la voz. Antología 1982-2012* (Madrid, 2020). Naturalmente, después de leer estos párrafos el lector podrá entender que me temblaron las piernas cuando un día después de haberlo discutido durante semanas con mi mujer y mis hijos decidí pedirle que me escribiera el epílogo para este libro. Había varios motivos por los que un texto suyo tendría sentido en estas páginas, donde se trata no solo el cáncer, sino de la enfermedad en su contexto más amplio y el luto. Por ejemplo, Olvido había manifestado que:

> Y el cuerpo —deterioro y muerte, paso y peso del tiempo—, el nombre de lo enfermo o de lo solo. Lo que nos hace conocernos. Esos son los lugares a los que vuelve una y otra vez mi escritura.[30]

Y el epílogo también tendría sentido porque sus poemas sobre la enfermedad no tienen un significado obvio, sino que requieren pensar sobre ellos, además de sentir con ellos, y

llegar a esa dimensión intelectual que solo se alcanza a través del poema. Poesía que, en mi experiencia, trasciende el entendimiento y las emociones para encontrar un mundo propio para el cual no existe una palabra que pueda definirlo completamente (como no se puede explicar con palabras un color). Y pensé que esa dimensión, que crece como un holograma de sus versos, enriquecería mis pobres reflexiones, el humilde texto sobre el cáncer que siguiera tras sus palabras.

Y Olvido quiso mandarme un epílogo que fuese, según me dijo, «más creativo que reflexivo». Y los poemas que siguen me llegaron a vuelta de correo. Y así las piedrecitas de los capítulos que forman un collar simple y vulgar engarzaron una perla. Una joya literaria de nuestro tiempo. Todos los poemas incluidos en este epílogo fueron escritos durante el tiempo en el que la poeta fue diagnosticada y tratada de cáncer. Y ahí se puede intuir —quizá algunos lectores lo vean directamente— cómo la escritora regresa una y otra vez al cuerpo, a un cuerpo que significa dolor, miedo y enfermedad, un cuerpo que es un yo tratado con quimioterapia.

Nada se esconde: tras el sufrimiento sufrimiento, nada hay
en el abandono que una pastilla
da, lacia como una rosa; solo
aquellas, con el brillo
del río, las rosas, con el frío
en el fondo. Recogida, salvo
la vida, nada esconde la rosa.

Habla de líquenes, materia
de la memoria, forma
que se toma a lo informe
por sedimento y desgaste, huella
y gesto del conocer. Nos cría el enemigo, de él
absorbemos potencia, ¿lo que quema nos salva?
Deja el nombre su muesca, su torcido
colmillo, deja su luz.

Casi sin cejas, él respira
como un fuelle sulfata
los árboles; poco a poco
recupera expresión.
Acaso se pudiera
con el dolor producir música,
como antaño
un cuento contaba. No es así aquí.
Hermandad de los cuerpos,
el dolor es estéril; vivimos
por exclusión en estos sótanos,
lugar donde cada ángulo es medido.

Un colirrojo, el primero aquí arriba
emite su canto con extraña

pureza. Dónde va el cuerpo
cuando baja y baja, me pregunto
con la aguja en la vena
mientras ella pregunta ¿todo va bien?
Un sujeto pasivo, se dice, el sujeto
paciente que siente adelgazarse
su hilo y baja y baja. En el alba
lo escucho, en la raya primera
del amanecer. ¿Hay partes
formales en el mundo o todo
somos tan solo partes materiales?
¿La pureza del trino, la reiterada
ansiedad de su armonía es diferente
del chillido estridente de vencejos
que en seguida comienza? Chillan
como almas, como ratones
que huyen y buscan agujeros
en lo oscuro. Chillan, más agudos
cuanto más veloces, en escuadrillas
al cielo por esta calle estrecha.
¿Miden velocidad y distancia con su tono?
El colirrojo ya no está. Sé fuerte,
toma frutas, verduras de hoja.[31]

«Tenía que escribir este libro porque se me cayó la mordaza, porque ni los médicos ni los investigadores ni los pacientes deben callarse más. ¿Callarse?, ¿por qué? Ya no. La era del silencio sobre el cáncer se acabó».

Este nuevo libro de Juan Fueyo es, sin duda, su obra más esperada: «el libro de mi vida», en sus propias palabras, «el más fácil y, a la vez, el más difícil de escribir», explica el autor.

Cuando el mundo se detiene, fruto de más de veinticinco años de investigación en los campos de la medicina, la neurología y la investigación oncológica, ofrece una visión personal, vívida y sorprendente de una enfermedad que es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y que todavía no deja de ser un enigma.

El autor presenta un análisis multifocal y multidisciplinario de las diferentes facetas médicas, biológicas, culturales, históricas y sociales del cáncer. La enfermedad se explica desde enfoques socioculturales y científicos: sus principales causas, los últimos avances en el diagnóstico, así como los tratamientos más innovadores, proyectando una perspectiva holística del paciente como miembro de una sociedad un poco más libre de los estigmas del pasado.

Juan Fueyo es un científico español que lleva más de veinticinco años investigando en Estados Unidos. Sus estudios se centran en la ingeniería genética de virus diseñados para combatir el cáncer. Los virus modificados en su laboratorio, que codirige junto a su esposa, Candelaria Gómez Manzano, se han usado en diversos estudios clínicos en Estados Unidos, Canadá y Europa. Profesor en el departamento de Neurooncología del M.D. Anderson Cancer Center en Houston, Fueyo es también miembro de la American Academy of Neurology. Sus trabajos científicos han sido publicados en los órganos oficiales de numerosas sociedades científicas y han merecido atención destacada por parte de medios como *ScienceDaily, The Times, Forbes, CNN, BBC, HBO, TVE, RNE, COPE, Cadena SER* y otras cadenas internacionales de noticias.

Ha publicado *Exilios y odiseas* (2017), *Te dirán que es imposible* (2019) y, en Ediciones B, *Viral* (2021), *Blues para un planeta azul* (2022) y *El hombre que pudo destruir el mundo* (2022).

Primera edición: octubre de 2023

© 2023, Juan Fueyo Margareto
Autor representado por Silvia Bastos, S. L. Agencia Literaria
© 2023, Penguin Random House Grupo Editorial, S. A. U.
Travessera de Gràcia, 47-49. 08021 Barcelona

Diseño de portada: Penguin Random House Grupo Editorial / Andrea Ferrandis
Imagen de portada: ©Kateryna Kon / Science Photo Library - Getty

Penguin Random House Grupo Editorial apoya la protección del *copyright*. El *copyright* estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece una cultura viva. Gracias por comprar una edición autorizada de este libro y por respetar las leyes del *copyright* al no reproducir ni distribuir ninguna parte de esta obra por ningún medio sin permiso. Al hacerlo está respaldando a los autores y permitiendo que PRHGE continúe publicando libros para todos los lectores. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita reproducir algún fragmento de esta obra.

ISBN: 978-84-666-7696-0

Compuesto en www.acatia.es

Facebook: penguinebooks
Twitter: @penguinlibros
Instagram: @edicionesb_es
Spotify: penguinlibros
YouTube: penguinlibros

«Para viajar lejos no hay mejor nave que un libro.»
EMILY DICKINSON

Gracias por tu lectura de este libro.

En **Penguinlibros.club** encontrarás las mejores recomendaciones de lectura.

Únete a nuestra comunidad y viaja con nosotros.

Penguinlibros.club

Penguin Random House Grupo Editorial

Penguinlibros

[1] El fundador del psicoanálisis era adicto a esta droga, y el uso nasal de la cocaína produce necrosis de los huesos de la línea media de la cara, en algunos casos con síntomas parecidos a los de Freud. Este argumento plantea la posibilidad de que la enfermedad de larga duración del filósofo no fuera cáncer, sino producto del consumo de cocaína. La duda es pequeña, pero existe.

[2] Durante el reinado de la reina Victoria (1837-1901), el Reino Unido se convirtió en un gran imperio que abarcaba una cuarta parte de la población mundial. Con el aumento de la demanda de mano de obra debido a la Revolución industrial, los niños se incorporaron de modo masivo a las granjas, fábricas y minas, y participaron también en una serie de oficios urbanos, donde eran explotados y maltratados. Las minas y fábricas eran lugares muy peligrosos y a los pequeños se les asignaban labores que los adultos, debido a su tamaño, no podían realizar, como meterse debajo de la maquinaria en movimiento para retirar los trozos de algodón que habían caído allí. Esto daba lugar a que el pelo de los niños se quedase frecuentemente atrapado; otras veces, las ruedas les aplastaban las manos o les amputaban los dedos, e incluso otros morían cuando, exhaustos por las jornadas de más de doce horas de trabajo, se dormían y caían en el interior de la maquinaria. Debemos seguir insistiendo en la protección de los niños en todo el mundo.

[3] No es que *El contrato social* no gustase mucho a Bertrand Russell, es que no le gustó nada. Según este filósofo, la obra de Rousseau impulsó la sustitución de las monarquías absolutistas por pseudodemocracias y dictaduras. Para Russell, el francés inspirará a Hitler. Además, el filósofo inglés y Premio Nobel contrapone a Rousseau y Locke en estos términos: «Hitler es un resultado de Rousseau; Roosevelt y Churchill, de Locke».

Sin embargo, el contrato social puede aplicarse sin esos peligros al estudio de los clones de un cáncer o al análisis de la homeostasis de un organismo, incluyendo el ser humano, porque cuando descendemos a nivel biológico, a la sociedad de las células que componen los organismos vivos, no abundan las democracias ni las libertades.

[4] Muchas veces se ha comentado que el crimen es el cáncer de la sociedad. A nivel biológico (y coloquial), también se utiliza esta metáfora, pero al revés: el cáncer es un crimen en la sociedad de células. El tema de la célula «quinqui» ha sido plasmado en el título de varios libros de divulgación del cáncer: *La célula rebelde* (Kat Arney), *La célula*

tramposa (Athen Atkins) y, antes que ellas, *La célula renegada* (Robert Weinberg). Nada de esto es casual. A nivel celular, el cáncer es un crimen de ambición y codicia, de piratería y gansterismo. Si empleáramos un símil social, esto sugeriría que toda sociedad da lugar a parásitos y delincuentes, como el producto lógico del sistema, un resultado casi casi inevitable. La civilización moderna y democrática busca un equilibrio entre libertad y control; una excesiva libertad sin responsabilidad lleva al caos y al crimen; un control excesivo y opresión, a la esclavitud. Aceptar el riesgo de la delincuencia es necesario para la supervivencia de la libertad de acción de los ciudadanos en una sociedad democrática. Aceptar el riesgo de cáncer por un organismo vivo se basa, podríamos decir, en el mismo principio, aunque la comparación sea tangencial y odiosa.

[5] Darwin y Wallace escribieron juntos el artículo científico donde describían la teoría. Un año más tarde, en 1859, Darwin publicó *El origen de las especies*, y eclipsó para siempre la popularidad de Wallace.

[6] «Vive rápido y muere joven» es el título de una biografía de James Dean y de varias canciones de rock. Esta frase, una de las más famosas de la literatura estadounidense, fue acuñada por Willard Motley en su primera novela *Llamad a cualquier puerta*, que vendió cuarenta y siete mil ejemplares en sus tres primeras semanas de lanzamiento. El protagonista, Nick Romano, tenía como lema vital: «vive rápido, muere joven y deja un cadáver bonito». El libro fue adaptado a una película de 1949, dirigida por Nicholas Ray y protagonizada por Humphrey Bogart.

[7] Curiosamente, las ratas topo desnudas son muy resistentes al cáncer, aunque tienen camadas de hasta doce crías. Esto se podría deber a que estos roedores han desarrollado una estrategia vital única: son el único mamífero eusocial (término creado en 1966 por Suzanne Barata al hablar de las abejas, y que hace referencia a los animales que viven en sociedades más o menos organizadas) en el que solo la reina produce camadas. Y de acuerdo a la teoría de la vida, probablemente también es importante el hecho de que viven mucho comparadas con los mamíferos de su tamaño.

[8] En un trágico ejemplo de la vida imitando el arte, el protagonista de *Love Story*, Ryan O'Neal, nominado al Oscar por su actuación en esta película, fue diagnosticado de leucemia crónica en 1991. El actor recibió tratamiento con quimioterapia, consiguiendo la remisión de la enfermedad. O'Neal, con más de ochenta años, también ha padecido

cáncer de próstata. Farrah Fawcett, la texana protagonista de la serie de televisión original *Los Ángeles de Charlie* y con quien O'Neal mantuvo una relación, falleció en 2009 de cáncer de colon.

[9] El caso de Anderson no es el único en el que se combinan el genio del médico y los abusos. Daniel Carleton Gajdusek fue también un brillante pediatra, virólogo y antropólogo que ganó el Premio Nobel de Medicina en 1976 por su identificación y descripción del kuru, la enfermedad que padecen los miembros de una tribu remota en Nueva Guinea. Gajdusek llevaba niños de los países exóticos donde realizaba sus estudios a Estados Unidos, donde los adoptaba y educaba. Pasó de ser alabado por su generoso comportamiento a ser detenido por abusar sexualmente de los niños. Si Anderson acabó en la cárcel, Gajdusek logró evitar la prisión tras huir a Europa, donde siguió siendo considerado un genio. Gajdusek murió libre a los ochenta y cinco años en Noruega. Del futuro que corrieron aquellos niños sabemos muy poco.

[10] La inmunoterapia basada en anticuerpos contra los *puntos de control* es tan reciente que, en *El emperador de todos los males*, el superventas de Siddhartha Mukherjee, publicado en 2011, no se menciona este tratamiento.

[11] Rudolf Virchow (1821-1902) fue un patólogo alemán, nacido en la actual Polonia, que cultivó varias disciplinas, y que publicó numerosos artículos científicos y varios libros. Nombró varias estructuras anatómicas, incluyendo los espacios de Virchow, por los que los vasos entran en el cerebro, descubrió células en varios órganos y formuló la teoría de la célula, que defiende que toda célula tiene su origen en otra. Después de la autopsia practicada a una mujer que falleció con un exceso de glóbulos blancos en 1847, Virchow acuñó el nombre de leucemia o sangre blanca (*leu*, «blanco» y *hemia*, «sangre»). Virchow fue un genio incomparable que revolucionó la medicina, la patología y la biología celular, que cometió errores diagnósticos como todos los médicos, el más famoso cuando dijo que una lesión en la laringe del káiser Federico III no era cáncer, lo que llevó a que no se practicase cirugía y que acabara falleciendo.

[12] «Noche de médico» fue uno de los relatos que más me impresionaron de Pío Baroja, que fue médico y escritor. Es posible que sea autobiográfico. En el cuento, dos médicos se encuentran solos, en plena noche (una noche de tormenta) atendiendo un parto sumamente difícil. Dos aspectos agarran al lector por el cuello: que la vida del niño y

de la madre estén en peligro inminente y que los médicos se encuentren solos ante un asunto muy difícil.

«Mi compañero me explicó el caso, y allá en un rincón hablamos los dos grave y sinceramente, confesando nuestra ignorancia, pensando únicamente en salvar a la enferma. Hicimos nuestros preparativos. Se colocó en la cama la mujer... Su madre huyó llena de terror. Templé los fórceps en agua caliente, y los fui pasando a mi compañero, que colocó fácilmente una hoja del instrumento, después con más dificultad la otra; luego cerró el aparato. Entonces hubo ayes, gritos de dolor, protestas de rabia, rechinamiento de dientes...; después, mi compañero, tembloroso, con la frente llena de sudor, hizo un esfuerzo nervioso, hubo una pausa, seguida de un grito estridente, desgarrador... Había terminado el martirio; pero la mujer era madre, y olvidando sus dolores me preguntó tristemente:

—¿Muerto?...

—No, no —le dije yo.

Aquella masa de carne que sostenía en mis manos vivía, respiraba. Poco después el niño gritaba con un chillido agudo.

—¡Ay, ené! —murmuró la madre, envolviendo con la misma frase, que le servía para expresar sus dolores, todas sus felicidades...

Tras de un largo rato de espera, los médicos salimos de la casa. Había cesado de llover».

[13] Esta frustración ante los pocos resultados a largo plazo de la cirugía del cáncer la sufren los neurocirujanos: «vamos a curar las metástasis cerebrales de una en una», me dijo con apesadumbrado sarcasmo un neurocirujano consciente de las limitaciones de un tratamiento local para una enfermedad que, en la mayoría de los casos, cuando llega al cerebro se encuentra ya extendida por todo el cuerpo. En el futuro la medicina del cáncer evolucionará hasta eliminar la cirugía.

[14] Más información en el capítulo 11.

[15] La adriamicina, un potente fármaco contra las células de cáncer, fue descubierta en las proximidades del mar Adriático y de ahí proviene su nombre. Fue extraída de un microbio, una bacteria roja, que crecía en el polvo de un castillo medieval, Castel del Monte. Su nombre comercial es Doxirrobucina, que deriva del color rojo rubí del medicamento. Como muchos de los fármacos usados para tratar el cáncer, la adriamicina es un veneno, una substancia corrosiva capaz de dejar una marca destructiva en el suelo de un hospital o de dañar los tejidos de un

paciente si se extravasa. Utilizarlo significa poner en riesgo los tejidos normales, incluido el corazón. Por ello, existe una dosis máxima que puede ser administrada, y Boyer comenta que ella llegó a recibir la mitad de esa dosis máxima. A pesar de que no cruza bien la barrera que separa la sangre del cerebro, los pacientes tratados con adriamicina presentan a veces déficits neurológicos que pueden incluir la pérdida de memoria («olvidarse de sus vidas», como comenta Boyer). La autora piensa que el hecho de que aún se use este veneno, que comenzó a utilizarse en los setenta y que tiene tantos efectos secundarios (algunos pueden llegar a ser muy graves), indica lo poco que se ha progresado en el tratamiento con fármacos del cáncer de mama. En *Desmorir*, Boyer propone, basándose en la palabra «rubí» y en el lugar de su descubrimiento, un nuevo nombre para esta quimioterapia: «la joya satánica de la ribera de Venecia».

[16] John Donne escribió los famosos versos «no preguntes por quién doblan las campanas, las campanas doblan por ti», que citó Hemingway y que dieron título a su famoso libro sobre la Guerra Civil española. Me encontré con la poesía de John Donne hace años y usé sus versos, sobre todo los que se refieren a un dios trino, varias veces en mi novela *El hombre que pudo destruir el mundo*. Poeta de gran profundidad y de una filosofía que trasciende la poesía, Donne es poco conocido en España, pero es un clásico en el mundo anglosajón, sobre todo en el Reino Unido, pero también en Estados Unidos, donde mis hijos han estudiado su poesía en la escuela.

[17] En 2001 se celebró el cincuenta aniversario de esa ley que supuso la creación del Instituto Nacional del Cáncer, y Cande y un servidor nos sentimos orgullosos de que nuestro trabajo haya sido nombrado bajo el título «Acelerando nuestro entendimiento del cáncer hacia el futuro».

[18] El significado de este refrán lo explica Juan Mal Lara, escritor español del siglo XVI, en su libro *Filosofía vulgar*. En él, su autor dice algo así como «No fueran menester tantas artes, tantos oficios, no diera Dios tantas leyes a los hebreos si con solo rezar a Dios pudiéramos terminar todo». También explica el filósofo el caso de un carretero que llevaba una buena carga cuando su carro se rompió. En aquel momento pasaba por allí Bernardo, que tenía fama de santo, y el carretero le pidió que intercediera por él ante Dios para que reparase su carro. «Yo le rogaré a Dios, amigo; pero tú entretanto dale con el mazo», fue la pragmática contestación. Y en el mismo texto se puede leer algo que los creyentes

pueden aplicar a los casos en los que se enfrenten a su propio cáncer o al de un familiar: «Bien está al principio de cada obra encomendarse a Dios, pero no encomendar a Dios y que por milagro la obra se haga». Si se me permitiese bromear, diría que esa es realmente la razón por la que los aviones de las líneas aéreas los llevan pilotos profesionales y no obispos.

[19] Además de Marie Curie, otros tres científicos han ganado el Premio Nobel dos veces: John Bardeen, inventor del transistor, único en recibir el galardón de Física en dos ocasiones, Linus Pauling, premio Nobel de Química y de la Paz, y Frederick Sanger, que los obtuvo por sus estudios de las secuencias de proteínas, primero, y por la secuencia del ADN, después. El único ganador de tres galardones es la Cruz Roja. Otro grupo especial es el de aquellas familias con varios miembros reconocidos por la Academia Sueca, entre los que, además de los Curie, hay otras nueve familias.

[20] Severo Ochoa regresó a España en septiembre de 1975 para la inauguración del Centro de Biología Molecular (CBM). El acto de «puesta de la primera piedra» estuvo presidido por los príncipes de España, don Juan Carlos y doña Sofía. Dos años más tarde, el CBM comenzó a funcionar y Severo Ochoa creó un grupo de investigación. Durante la década de los ochenta, el asturiano incrementaría paulatinamente su participación, y después de su fallecimiento en 1993, el CBM sería rebautizado con el nombre del genio de Luarca. La ciencia y los científicos prosperan mejor en ambientes políticos tolerantes. Ocurría así en la Grecia clásica, en Atenas, donde progresó la democracia, el arte y la ciencia, y no en Esparta, donde no hubo ni democracia ni progreso en las otras dos áreas. Ciencia y democracia no siempre caminan juntas, pero, desde la Antigüedad, progresan más cuando van de la mano.

[21] El intestino es el órgano microbiano, endocrino e inmunológico más grande y contiene su propio sistema nervioso, que regula tanto las funciones gastrointestinales como su comunicación con el cerebro. Solamente en el intestino delgado hay cien millones de neuronas y una gran variedad de neurotransmisores.

[22] Cuando los turistas españoles y estadounidenses viajan a México, a veces regresan con diarrea. Esa enfermedad conocida como «diarrea del viajero» o «venganza de Montezuma» —el emperador azteca que sigue, al parecer, batallando a los españoles después de muerto— se debe a que los visitantes adquieren una bacteria nueva que causa

disimbiosis en sus intestinos. Cepas autóctonas de *Escherichia coli* como *E. coli* enterotoxigénica y *E. coli* enteroagregativa están entre los agentes más comunes de esta enfermedad.

[23] El tratamiento con heces tiene siglos de antigüedad. Uno de los primeros intentos fue la llamada «sopa dorada» o «sopa amarilla» que se daba a pacientes con diarrea en el siglo IV en China. La sopa se preparaba sobre una base de material fecal. Ge Hong dejó escrita la receta para la posteridad.

[24] Cuando terminan los seminarios sobre microbiota, donde se habla bien de los probióticos, suelo preguntar al profesor o la profesora si toma probióticos. Por el momento, todos me han contestado que no. Me explican, a continuación, que aún existen muchos aspectos que tienen que aclararse antes de que se puedan generalizar medidas para los ciudadanos sanos. Esta fue la misma respuesta que le dieron a Michael Pollan, periodista del *New York Times*, cuando preguntó a los líderes del campo del microbioma si tomaban probióticos; según él, la mayoría no toma probióticos, y prefería hablar de dietas equilibradas y ricas en fibra o fermentadas (ricas en prebióticos).

[25] Se llama así porque estimula la proliferación de las células epiteliales. El descubrimiento en 1980 de que la proteína v-src del virus del sarcoma de Rous tiene actividad de fosforilación de tirosina condujo a que se averiguara que el EGFR (receptor del EGF) es una tirosina quinasa. El EGFR desempeña un papel importante en procesos celulares como el crecimiento y la supervivencia celular. Las células de los tumores explotan estas funciones porque pueden tener muchas copias del gen. La inhibición del EGFR es una opción de tratamiento que podría ser en algunos casos mejor que la quimioterapia. Como ocurre con las terapias dirigidas solamente contra una proteína, después del tratamiento algunos clones de células se hacen resistentes y limitan el beneficio clínico de los fármacos dirigidos contra el EGFR.

[26] Para mantener viva su memoria, se creó el Premio de Investigación Peter Steck. Con el tiempo, pasados unos cuantos años, cuando nuestra investigación se disparó, ese galardón que había sido concedido a investigadores geniales —porque al destino le gusta reírse de nosotros—, me fue otorgado a mí; quizá porque era alguien de la casa y había conocido a Peter Steck. El premio es un doble honor porque lleva el nombre de un amigo, de un gran colega, y de un enorme científico. Años después formé parte del comité para seleccionar los

científicos candidatos a ese premio. Serví lo mejor que pude y lo hice en compañía del mejor amigo de Peter, otro gran científico y educador que años después falleció víctima de una ELA, una rara y letal enfermedad neurológica.

[27] Este capítulo está dedicado a Yolanda Cespedosa Gómez.

[28] Pese a que la *Enciclopedia Británica* no incluye a Juan Rulfo en su definición de realismo mágico, se ha dicho que este no existiría sin *Pedro Páramo*. Joan Didion, culta y erudita, estaba al tanto de este movimiento y de lo que significaba.

[29] «Esa agua es la casa de la nutria, / el brillo oscuro, / su alegría fría, / la corriente en la noche / su rapidez de nadadora» (*Lo solo del animal*, Barcelona, Tusquets, 2012).

[30] *La poesía, ese cuerpo extraño*, Oviedo, Universidad de Oviedo, 2005.

[31] *Del ojo al hueso*, Madrid, Ave del Paraíso, 2001.

Índice

Cuando el mundo se detiene

Agradecimientos

Nota del autor

Introducción

1. Los últimos días de Sontag, Freud y Borges

2. Las historias del cáncer

3. La guerra de los clones

4. Todas las criaturas grandes y pequeñas

5. Rayos de esperanza

6. El cáncer en la literatura

7. Si buscas milagros

8. Las mil y una causas

9. El cáncer y los premios nobel

10. Fuerza interior

11. Anatomía de un hospital

12. El telón de la noche27

Bibliografía

Epílogo

Sobre este libro

Sobre Juan Fueyo

Créditos

Notas